Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-LUDWIGSHAFEN · B. KESIČ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

16. BAND, 1. HEFT

MIT 51 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 4. DEZEMBER 1957)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Arch. Gewerbepath.

Preis DM 26.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader. E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky und H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17
oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*
oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

---

16. Band **Inhaltsverzeichnis** **1. Heft**

Ludwig Teleky† 1

Herbst, H., Schädigungen des Zahnsystems durch chronische berufliche Fluoreinwirkung. Mit 6 Textabbildungen 2

Ahlmark, A., B. Axelsson und Å. Swensson, Die Wirkung einer langzeitigen täglichen Kohlenoxydeinatmung auf die Narkoseresistenz bei Mäusen. 4 Textabbildungen 13

Kotschetkowa, T. A., und G. Awrunina, Veränderungen in den Lungen und in anderen Organen bei intratrachealer Einführung einiger Radio-Isotope (Na^{24}, P^{32}, Au^{198}). Mit 9 Textabbildungen 24

Tolgskaja, M. S., Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Großhirnrinde unter der Einwirkung von einigen Industriegiften. Mit 9 Textabbildungen 34

Lob, M., Les dangers du perchloréthylène 45

Haferland, W., Graphitstaublunge und Silikose. Mit 6 Textabbildungen . . 53

Friborská-Waelschová, A., Das klinische Bild bei Vergiftung mit organischen Phosphorverbindungen. Mit 1 Textabbildung 63

Klimková-Deutschová, E., Der Einfluß von Strahlen auf das Nervensystem. Mit 5 Textabbildungen 72

Valentin, H., G. Worth, L. Gasthaus, W. Lühning und K. Werner, Simultane spirographische und blutgasanalytische Untersuchungen bei der Silikose unter Arbeitsbelastung. Mit 11 Textabbildungen 86

Berichtigung zur Arbeit: Kellermann, K., G. Lehmann und H. Starlinger, Untersuchungen über die Schädlichkeit des Schweißrauches kalkbasischer Elektroden. Dieses Archiv, Bd. 14, S. 558—578 (1956) 102

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 1 (1957)

Ludwig Teleky †

Der Mitbegründer des Archivs für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Herr Dr. L. TELEKY, verstarb am 20. August 1957 im 86. Lebensjahr in New York.

Ein selbstloses Leben in Sorge um seine Mitmenschen hat sich erfüllt. In unermüdlicher Arbeit wurde TELEKY zum Vorkämpfer des Fachgebietes der Arbeitsmedizin, dem er durch seine grundlegenden Werke Weltgeltung verschaffte.

Ein ehrendes Gedenken werden wir dem Verstorbenen stets bewahren.

Herausgeber und Verlag

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 2—12 (1957)

Aus der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung Berlin-Lichtenberg

Schädigungen des Zahnsystems durch chronische berufliche Fluoreinwirkung

Von

H. Herbst, Dresden

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Mai 1957)

Die chronische berufliche Fluoreinwirkung hat nicht nur die als melde- und entschädigungspflichtig anerkannte Berufskrankheit Fluorose — Sklerosierung bestimmter Knochen, Bänder und Muskelansätze — zur Folge, sondern ruft auch in einer Reihe von Fällen ein isoliertes Krankheitsbild am Zahnsystem hervor. Vorstehende Mitteilung stützt sich auf Befunde, die anläßlich einer Untersuchungsreihe an 95 Arbeitern eines sächsischen Fluorwerkes erhoben wurden.

Schon vor 50 Jahren machten v. Stubenrauch und Rost auf die selektive Schädigung des Knochen- und Zahngewebes durch Fluoride bei chronischer experimenteller Vergiftung aufmerksam. Nachdem Black und McKay 1916 zum ersten Male die als „mottled teeth" bekannte Zahnanomalie beim Menschen beschrieben, gelang erst 1931 Smith, Lantz und Smith der Nachweis, daß diese Anomalie durch einen relativ hohen Gehalt des Trinkwassers an Fluor, der 1 mg/l übersteigt, hervorgerufen wird. Man erkannte bald, daß die „gesprenkelten Zähne" (Dentalfluorose) nicht nur die häufigste Art der Fluorwirkung darstellen, sondern regelmäßig mit einer auffälligen Cariesresistenz der betroffenen Zähne vergesellschaftet sind. Auch an den Zähnen der einer starken Intoxikation ausgesetzten Fluorarbeiter fällt die außerordentlich niedrige Cariesfrequenz auf. Dentalfluorose hingegen konnte ich nicht beobachten (s. weiter unten). Auch Dale und McCauley fanden bei 35 Arbeitern, die jahrelang Flußsäuredämpfen ausgesetzt waren, einen geringen Cariesbefall und entsprechend niedrige DMF-Zahlen[1].

Bei den erwähnten 95 Fluorarbeitern wurde die DMF-Zahl jeweils in Hinsicht auf ihre Beziehungen zur Beschäftigungsdauer, zum Lebensalter und zum Arbeitsplatz der Arbeiter ermittelt. Dabei fällt zunächst der ziemlich hohe Anteil der M-Zahl, also der fehlenden (extrahierten) Zähne am DMF-Index auf. Der „kritische Punkt" liegt etwa beim 5. Berufsjahr. Von hier an registrieren wir, den altersbedingten Gebißverfall eingerechnet, deutlich zunehmende M- und abnehmende DF-Zahlen. Je nach dem Gefährdungsgrad der Arbeiter, d. h. ihrem Arbeitsplatz, kristallisieren sich deutliche Unterschiede heraus. Während bei der Gruppe der Handwerker, die die anfallenden Reparaturen und Umbauten in den Produktionsräumen ausführen und somit der Intoxikation nur gelegentlich ausgesetzt sind, das Verhältnis der DF-Zahl zur M-Zahl 1:3 lautet, verschiebt sich dasselbe bei den der stärksten Fluoreinwirkung unterliegenden Arbeitern der Flußsäure-Abteilung

[1] DMF = addierte Summe der cariösen, extrahierten und gefüllten (bleibenden) Zähne; engl. = *d*ecayed bzw. *d*iseased, *m*issing, *f*illed. Meist auf 100 Personen bezogen.

auf 1:7. Das durchschnittliche Lebensalter beider verglichenen Gruppen ist nahezu gleich. Die übrigen Gruppen zeigen ebenfalls, dem Grad ihrer Gefährdung entsprechend, ansteigende M-Zahlen, angefangen von der Schlosserei über die Abteilungen Kältemittel (Herstellung von Eskimon bzw. Freon = Dichlordifluormethan) und Kryolith (Na_3AlF_6) bis zur Abteilung Fluorsalze (Herstellung von Natriumfluorid, Kieselfluornatrium, Aluminiumfluorid und Ammoniumbifluorid). Das klinische Bild als Ausdruck dieser Beziehungen soll im folgenden beschrieben werden.

Euler und Eichler widmeten der Fluorschädigung des Zahnsystems, speziell des Parodonts bei Ratten mit experimenteller Fluortoxikose, eingehende histologische Untersuchungen. Der Kieferknochen der Tiere zeigt ein zwischen Osteosklerose und Osteomalacie schwankendes Krankheitsbild. Diese Knochenschädigung des Alveolarfortsatzes ist primär und entscheidend und erscheint in 3 Grundformen: Abbau, Umbau, und ausgedehnte Gewebszerstörung. Der Abbau entspricht der menschlichen marginalen progressiven Parodontitis, wobei aber berücksichtigt werden muß, daß Ratten von Natur aus leichter an progressiver Parodontitis erkranken, andererseits der Mensch einer gesteigerten Fluorzuführung gegenüber am empfindlichsten reagiert. Wenn auch in erster Linie der knöcherne Anteil des Zahnhalteapparates zusammen mit dem Alveolarfortsatz von der Hyperfluorose betroffen wird, scheint doch in Hinsicht auf die ausgedehnten Gewebsnekrosen der Schluß berechtigt, daß man, wenn schon nicht eine direkte Schädigung der Weichteile des Zahnhalteapparates, so doch zum mindesten eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen Infektion und gegen mechanische Beanspruchung annehmen kann. Die spezifische Wirkung des Fluors als kumulatives Ferment- und Protoplasmagift findet hier eine erneute Bestätigung. Die Zahn- und Knochenveränderungen sind derart charakteristisch, so daß die chronische Fluorvergiftung ein völlig isoliertes Krankheitsbild darstellt. Zusammenfassend kennzeichnet sich die Fluoreinwirkung auf das Parodont der Ratte durch die primäre Schädigung des knöchernen Anteils, daneben durch eine Art Giftwirkung auf das Weichgewebe und endlich durch die nunmehr pathologisch wirkende physiologische Belastung des fluorotischen Parodontiums.

Dementsprechend fand ich bei den genannten Fluorarbeitern in vielen Fällen ausgesprochen pathologische Parodontalverhältnisse. Neben massiven Zahnsteinauflagerungen und schmierig-weißen Belägen der durch Säurenekrose korrodierten und grau gefärbten Zähne beherrschen besonders entzündete, retrahierte und zu Taschenbildung neigende Gingivalsäume das Bild. Die Abb. 1—3 gestatten an Hand extrahierter Zähne einen Rückschluß auf den Zustand des Zahnsystems.

Nur etwa 35% der Belegschaft treibt regelmäßige Zahnpflege! Inwieweit mangelnde Mundhygiene an dem Auftreten von Parodontopathien beteiligt ist, läßt sich nicht mit Sicherheit abgrenzen. Das gehäufte Auftreten der Parodontosen und Parodontitiden, der Zeitpunkt ihres

Beginns und ihr Verlauf sowie ihre Beziehungen zur Beschäftigungsdauer und dem Lebensalter der Fluorarbeiter dürften den Schluß zulassen, für die Dysparodontien eine spezifische Fluorwirkung verantwortlich zu machen. Noch stets war die Gingiva ein empfindlicher Indicator für — im weitesten Sinne gesehen — Stoffwechselstörungen im Organismus. Bekannt sind die Quecksilberstomatitis, der Wismut- und Bleisaum, Gingivitiden in Menarche und Gravidität und bei Diabetes mellitus. Es kann angenommen werden, daß Fluor in toxischen Dosen, vor allem in Form von Fluorwasserstoffgasen und Flußsäuredämpfen, nicht nur endogen zur Alveolaratrophie führt, sondern auch exogen die Gewebe durch Kontaktwirkung direkt schädigt. Wenn z. B. Flußsäuredämpfe den Zahnschmelz in starkem Maße korrodieren, ist nicht einzusehen, warum das Zahnfleisch von dieser Noxe gänzlich unberührt bleiben sollte. Ein großer Teil der Fluorarbeiter, besonders die aus der Flußsäureabteilung, klagt über einen ständigen sauren

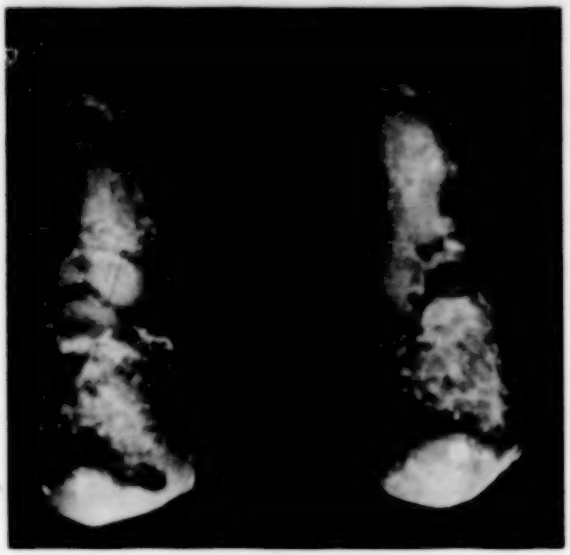

Abb. 1. R. W. $\underline{54}$/

Abb. 2. F. G. $\overline{|4}$

Abb. 3. A. Z. $\overline{21/12}$

Mundgeschmack. Ich fand auch in mehreren Fällen die Gingiva in einem anämisch-atrophischen, weißlich entfärbten Zustand. Übereinstimmend gaben allein 16 langbeschäftigte und vor allem wieder der Flußsäure-

abteilung entstammende Arbeiter an, nach etwa 3—5jähriger Tätigkeit innerhalb kurzer Zeit sämtliche bzw. fast sämtliche Zähne durch fortschreitende Lockerung verloren zu haben. Erhärtet wurden diese Befunde durch Röntgenstatusaufnahmen (FRITZ). Neben einem ziemlich grob strukturierten Knochengerüst und verschieden gestalteten Knochenbälkchen beherrschen atrophische Vorgänge das Bild. Mehr oder weniger starke Alveolarfortsatzrandresorption ist fast ausnahmslos vorhanden.

Im Laufe der chronischen Fluoreinwirkung wird selektiv das Knochen- und Zahngewebe, vorwiegend das in der Entwicklung begriffene, geschädigt. In Gestalt der „mottled teeth" — als Folgeerscheinung einer während der Mineralisationsperiode der Zähne aufgetretenen Ameloblastenschädigung — sind die Zähne die empfindlichsten Indicatoren der chronischen resorptiven Fluorvergiftung. DEAN und MCKAY teilten 1939 mit, daß im allgemeinen der Grad der Sprenkelung parallel geht mit dem Fluorgehalt des Trinkwassers.

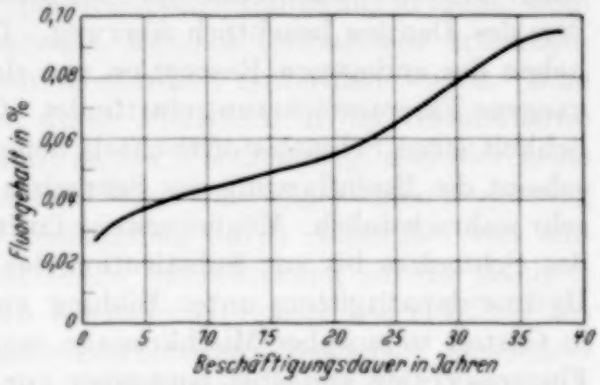

Abb. 4. Beziehungen zwischen der Beschäftigungsdauer der Fluorarbeiter und dem Fluorgehalt ihrer Zähne

Um festzustellen, ob und in welchem Maße bei Fluorarbeitern eine Fluoranreicherung der Zähne stattfindet, wurden 24 quantitative Fluoranalysen nach dem Farbabschwächungsverfahren mit Al-Eriochromcyanin nach RICHTER und anschließender colorimetrischer Bestimmung durchgeführt. Die extrahierten Zähne, deren Träger innerhalb einer Zeitspanne von 3—38 Jahren in dem Fluorwerk beschäftigt waren, sind durchweg cariesfrei, jedoch stark gelockert gewesen. Die Beziehungen zwischen der Beschäftigungsdauer der Fluorarbeiter und dem Fluorgehalt ihrer Zähne zeigt Abb. 4. Der Fluorgehalt der Zähne in Prozent ist auf lufttrockene Substanz bezogen. Wie aus dem Diagramm hervorgeht, erhöht sich der Fluorgehalt der Zähne der Fluorarbeiter mit zunehmender Beschäftigungsdauer. Nimmt man den durchschnittlichen physiologischen Fluorgehalt der Zähne in Mitteleuropa mit 0,009% an, so enthalten die Zähne der Fluorarbeiter die 4—14fache Menge des Normalen, selbst wenn man hierbei das physiologische Ansteigen des Fluorgehaltes von Zähnen und Knochen mit zunehmendem Alter berücksichtigt. FELLENBERG und SCHMID haben 1948 auf Grund ihrer umfangreichen Analysen Schweizer Zähne die ungleichmäßige Verteilung des Fluors innerhalb des Zahnes hervorgehoben. Danach sind die Wurzeln ungefähr doppelt so fluorreich wie die Kronen. Ich fand in 2 Fällen

im Wurzeldentin von Prämolaren das $2^1/_2$fache der Fluormenge des Kronendentins. Beachtung verdient der Hinweis von McClure, daß nicht selten Schwankungen des Fluorgehaltes zwischen einzelnen Zähnen derselben Person festzustellen sind. Ich hatte Gelegenheit, die beiden Prämolaren der rechten Oberkieferhälfte eines Fluorarbeiters (R. W., vgl. Abb. 6) zu analysieren und fand nur im Schmelz eine geringe Differenz des Fluorgehaltes. Bei allen untersuchten Zähnen hatte das Dentin einen deutlich höheren Fluorgehalt als der Schmelz. Lediglich 1 Fluorarbeiter (M. G.) mit einer Beschäftigungszeit von nur knapp 3 Jahren — der kürzesten innerhalb der angestellten Untersuchungsreihe — wies einen unteren Schneidezahn auf, bei dem der Fluorgehalt des Schmelzes den des Dentins beachtlich überwog. Die Vermutung liegt nahe, daß neben der endogenen Resorption von der Blutbahn her am Zahn eine exogene Fluoranreicherung stattfindet. Obwohl die Diskussion der Möglichkeit eines Schmelzstoffwechsels neuerdings wieder aufgelebt ist, erscheint die Beeinflussung des Schmelzes von der Pulpa her doch nicht sehr wahrscheinlich. Möglicherweise läuft die exogene Fluoranreicherung des Schmelzes bis zur Substitution der oberflächlichen Schichten des Hydroxylapatitgitters unter Bildung von Hydroxylfluorapatit (HFA) in Gestalt isomorpher Mischkristalle, während die endogene chronische Fluorresorption zunächst langsamer vor sich geht und etwa im 3. Beschäftigungsjahr der Fluorarbeiter der Fluorgehalt des Dentins den des Schmelzes übersteigt. Dieser Zeitpunkt würde mit jenem zusammenfallen, an dem sich im allgemeinen die ersten röntgenologischen Anzeichen einer beginnenden Osteosklerose des Skeletsystems bemerkbar machen. Außerordentlich begünstigend dürfte das nach der sauren Seite verschobene p_H der Mundhöhle wirken, indem — ich folge hier einer Hypothese von Rathje (1) — der Hydroxylapatit (HA) des Zahnschmelzes durch die Acidität der angreifenden Fluorverbindungen oberflächlich in Calciumfluorid (CaF_2) und lösliches Phosphat zersetzt wird. Aus dem Speichel, der eine in bezug auf HA übersättigte Lösung darstellt, kristallisiert, durch die örtliche Fluoridkonzentration bedingt, auf dem Zahnschmelz HFA aus, wobei die durch die toxischen Fluorverbindungen angeätzten HA-Kristalle des Schmelzes gute Kristallisationskeime bilden, so daß auf Grund der Isomorphie des HFA mit dem HA des Schmelzes eine Mischkristallbildung hervorgeht und der auskristallisierte HFA mit dem Zahnschmelz fest verhaftet wird. Die geringe Cariesanfälligkeit der Fluorarbeiter würde hierdurch eine Erklärung finden, da der fluorreiche Zahnschmelz erwiesenermaßen eine verminderte Säurelöslichkeit besitzt. Die Beteiligung organischer Säuren bei der Cariesgenese dürfte wohl ohne Zweifel sein. Für die Möglichkeit einer exogenen Beeinflussung des Schmelzes spricht auch die Tatsache, daß die weißlich-bläuliche Farbe frisch durchgebrochener Zähne im Laufe der Jahre in eine gelbliche Tönung übergeht (Gottlieb).

Besonderes Interesse beansprucht die Frage, ob die als erstes sichtbares Anzeichen einer chronischen Fluorintoxikation geltende Dentalfluorose auch bei den Arbeitern der Fluorindustrie auftritt. Umfassende Untersuchungen über den Mechanismus der Fluorwirkung ergaben, daß im allgemeinen nur solche Individuen gesprenkelte Zähne aufweisen, die während der Mineralisationsperiode ihrer Zähne, also vom letzten Fetalmonat bis zum 12. Lebensjahr, einer stärkeren Fluoreinwirkung ausgesetzt waren. In erster Linie wird hierbei für die Dentalfluorose der Genuß eines Trinkwassers mit einem Fluorgehalt von über 1 mg/l verantwortlich gemacht. Bei den von mir untersuchten Fluorarbeitern fand ich die für die Dentalfluorose typischen Zahnveränderungen nicht, wohl aber durch Säureeinwirkung bedingte, ziemlich festhaftende bräunlichgraue Auflagerungen, die jedoch mechanisch entfernbar waren. Eine ähnliche Schädigung der Zähne durch Flußsäure in der Glasindustrie beschreibt Herrmann. Er kommt zu der Überzeugung, daß hier keine indirekte Schmelzschädigung auf dem Wege einer allgemeinen Vergiftung vorliegt, sondern eine „direkte Schädigung durch Auftreffen von eingeatmetem Fluorwasserstoff mit seiner Säurewirkung auf die Zähne". Es handelt sich um die gleichen Korrosionsvorgänge wie z. B. bei Arbeitern in Säure herstellenden und verarbeitenden Betrieben. Besonders gefährdet sind Arbeiter, die das an Flußsäure reiche Opalglas herstellen. Sie klagen, daß ihre Zähne stumpf werden. Der Schmelz wird entkalkt und brüchig und gegen Caries sehr wenig widerstandsfähig, was ich allerdings für die Zähne der Fluorarbeiter nicht bestätigen konnte. Das gilt vor allem für die von Herrmann angegebene geringe Kariesresistenz, die möglicherweise zu der zweifellos vorhandenen starken Sprödigkeit und dadurch verminderten mechanischen Beanspruchbarkeit in Beziehung gesetzt wurde.

Die Abb. 5 und 6 vermitteln einen Eindruck der Zahnschäden, die durch Fluorverbindungen, vor allem Fluorwasserstoff und Flußsäure und auch Kieselflußsäure und Fluorsalze, hervorgerufen werden können. Dem Augenschein nach könnte man die grau-braunen Verfärbungen für eine Sprenkelung halten. Es handelt sich zwar um eine durch Fluorverbindungen bedingte Zahnschädigung, nicht jedoch um echte „mottled teeth". Die gesprenkelten Zähne werden, wie bereits erwähnt, durch erhöhte chronische Fluorzufuhr (mehr als 1 mg F/l Trinkwasser) ausschließlich während der Mineralisationsperiode der Zähne hervorgerufen. Nach histologischen Untersuchungen greift Fluor in die Amelogenese ein und verhindert stellenweise die Ausbildung normal strukturierten Schmelzes. Die resultierende Dentalfluorose („mottled teeth" bzw. „mottled enamel") ist als „innere Hypoplasie" aufzufassen und imponiert als weißlich-opake oder infolge sekundärer Pigmentierung rötlichbraune Schmelzflecken, die zu ebensolchen Bändern und Streifen zusammenfließen können. Auffällig ist dabei das mehr oder weniger sporadische

Auftreten dieser Flecken, während bei den Fluorarbeitern doch meist die gesamte Zahnfläche verfärbt erscheint.

Ausschlaggebend dürfte wohl die unterschiedliche Pathogenese der beiden Arten von Zahndystrophien sein. Hätte man bei den Fluorarbeitern echte „mottled teeth" vor sich, so müßte der Zahnschmelz hämatogen via Pulpa beeinflußt worden sein, was doch ziemlich un-

Abb. 5. M. W., 46 Jahre alt; seit 2 Jahren in der Kryolithabteilung beschäftigt

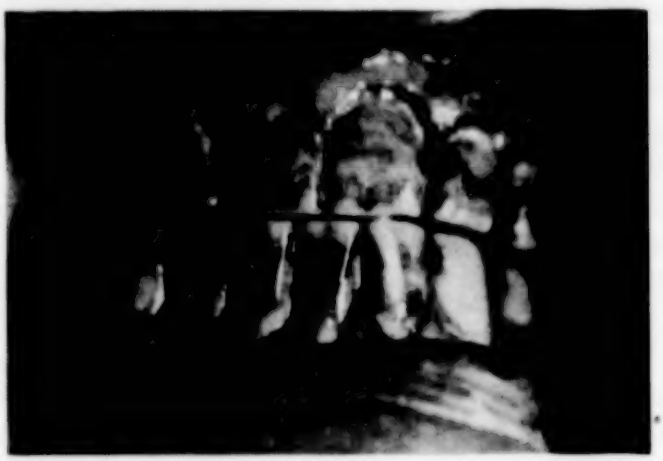

Abb. 6. R. W., 48 Jahre alt; seit 16 Jahren in der Flußsäureabteilung beschäftigt

wahrscheinlich ist, zumal bei Dentalfluorose vorwiegend die oberflächlichen Schmelzschichten die Sprenkelung aufweisen. Nimmt man dagegen eine rein exogene Fluoreinwirkung auf den Schmelz an, so könnte es sich hier nur um eine vor allem durch Fluorwasserstoff und Flußsäure herbeigeführte Korrosion des Schmelzes (Säurenekrose) mit nachfolgender Verfärbung und damit um keine echte Sprenkelung handeln. Die Auswirkungen der chronischen beruflichen Fluor-Intoxikation auf das Zahnsystem geben am markantesten die Abb. 5 und 6 wieder, die den Gebißzustand von Arbeitern zeigen, die, in den Abteilungen Flußsäure und Fluorsalze beschäftigt, der Fluoreinwirkung am stärksten ausgesetzt

sind. Der Schmelz hat seinen Glanz verloren und besitzt eine stumpfe und rauhe Oberfläche. Ich fand, daß die Verfärbungen der Zähne einer Reihe von Fluorarbeitern von festhaftenden, aufgelagerten Schichten ausgehen und optisch sogar den Eindruck einer Sprenkelung erwecken können. Voraussetzung dieser Schichtenbildung ist eine Korrosion des Schmelzes in Verbindung mit mangelnder Zahnpflege. Infolgedessen kann sich ein aus Speiseresten, Mundbakterien, Mycelrasen, Epithelschuppen usw. bestehender schmieriger Belag bilden, der durch die aus dem Speichel ausfallenden Salze (vgl. weiter unten) eine erhebliche Erhärtung erfährt. Auf Grund der Anwesenheit von Fluor-Ionen dürfte sich vor allem Calciumfluorid niederschlagen und nach Mischkristallbildung als Hydroxylfluorapatit auf der Schmelzoberfläche festsetzen. Die Auflagerungen werden nun je nach der individuell verschiedenen Lebens- und Ernährungsweise sekundär verfärbt: bei stärkeren Rauchern braun, bei anderen grau oder auch gelblich. Hierdurch erklären sich die mitunter voneinander abweichenden Farbtönungen der Zähne der einzelnen Fluorarbeiter. Die Schneidekanten der Zähne bleiben meist frei und hell, weil hier die physiologische Selbstreinigung durch den Kauakt, besonders bei Abbißbewegungen, den Ansatz von Belägen verhindert. Typisch und letztlich beweisend für das Nichtvorliegen von echten „mottled teeth" erscheint mir die Tatsache, daß in jedem Falle die Auflagerungen mit zahnärztlichen Handinstrumenten mechanisch entfernbar waren, so daß man stets auf eine einheitliche, wenn auch korrodierte Schmelzfläche stieß. Die Säurenekrose, von der besonders die Arbeiter bedroht sind, die regelmäßig mit Schwefel-, Salz- und Salpetersäure umgehen, kommt bei den Fluorarbeitern nicht zur vollen Ausbildung, selbst nicht bei den in der Flußsäureabteilung Beschäftigten. Wohl findet eine Korrosion („Entkalkung") der oberflächlichen Schmelzschichten statt, die subjektiv ein Gefühl der Stumpfheit auslöst, doch geht die Zerstörung der Hartsubstanz nie so weit, daß sich die Zähne bis auf Stummel mechanisch abschleifen. Hier scheint die bekannte cariesprotektive Wirkung der Fluoride den Zahnverfall hintanzuhalten, was ja auch in der erhöhten Cariesresistenz der Zähne der Fluorarbeiter zum Ausdruck kommt — Adler spricht von einer Überkompensation der Säureschädigung —, während die anderen erwähnten Mineralsäuren den ungeschützten Zahn vor allem des Frontzahngebietes bis zur Wurzel zerstören können. Wie bereits ausgeführt, fand ich in keinem Falle echte gesprenkelte Zähne. Peperkorn und Kähling berichten von einem einzigen Arbeiter ihrer damaligen Untersuchungsreihe (1944) in einem sächsischen Fluorwerk, der nicht entfernbare braune Flecken und Streifen im Schmelz besessen haben soll. Koelsch ist der Anschauung, daß Fluor über die Entkalkung zur Säurenekrose der Zähne führe und eine längere Aufnahme von fluorhaltigem Staub und vermutlich auch von Flußsäuredämpfen

„gesprenkelten Schmelz mit typischen band- und fleckförmigen Schmelzdefekten" zur Folge habe. Dagegen konnte Nowik bei 276 Arbeitern einer Superphosphatfabrik in keinem einzigen Falle Schmelzschäden vom Typ der Schmelzflecken feststellen, so daß er die exogen bedingte Sprenkelung und Pigmentierung der Zahnsubstanz durch Fluorverbindungen für unwahrscheinlich hält.

Von den Allgemeineinwirkungen des Fluors auf den Organismus sind die auf das vegetative Nervensystem von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Fluor inaktiviert Fermente wie Lipasen, Phosphatasen und andere Esterasen, von denen wieder die Cholinesterase elektiv gehemmt wird. Die dadurch bedingte Ansammlung von Acetylcholin im Organismus führt zu einem Parasympathicusreiz im Sinne der Wirkung eines Parasympathicomimeticums. Im Gebiet der Mundhöhle bewirken diese Vorgänge eine Vagotonie der Speicheldrüsen mit entsprechender Salivation. Übereinstimmend gab auch eine ganze Reihe Fluorarbeiter an, an vermehrtem Speichelfluß zu leiden, der ständig, nicht nur während der Arbeitszeit zu spüren sei. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die auffallend geringe Cariesanfälligkeit der Fluorarbeiter nicht zuletzt auch durch diese Wirkung des chronisch aufgenommenen Fluors bedingt ist. Eine Erklärung dieser Erscheinung bietet die Resistenztheorie der Caries von Knappwost, die die reparatorischen Fähigkeiten des Speichels, der mit Calcium- und Phosphationen im allgemeinen stark übersättigt ist, in den Vordergrund stellt. Initiale Korrosionsdefekte werden danach durch aus dem Speichel ausfallende Hydroxylapatitdeckschichten wieder ausgeglichen. Die Deckschichtenbildung hängt nun von der Viscosität und der Sekretionsgeschwindigkeit des Speichels ab. Je viscöser der Speichel, um so eher sind die Bedingungen für das Entstehen der Caries gegeben. Auf die Sympathicotonie der Speicheldrüsen als eine der Cariesursachen hat schon Rathje (2) hingewiesen. Ein initialer Cariesangriff an irgendeiner Stelle der Schmelzoberfläche kann sich nach der Resistenztheorie dann ausbreiten, wenn die Korrosionsangriffsgeschwindigkeit an dieser Stelle größer als die Deckschichtenbildungsgeschwindigkeit ist. Die Menge des Speichels scheint danach eine nicht geringere Rolle als seine Qualität zu spielen. Diese Theorie läßt die carieshemmende Wirkung innerlicher Fluorgaben auch bei Erwachsenen, also bei schon länger durchgebrochenen Zähnen, verständlich erscheinen. Durch Tierversuche wurde nachgewiesen, daß peroral verabreichte Fluor-Ionen die Speichelviscosität herabsetzen und die Speichelsekretionsgeschwindigkeit erhöhen und somit die Vagotonie der Speicheldrüsen fördern. Rathje (3) ist der Meinung, daß bei entsprechender Zufuhr Fluor ständig an den Speichel abgegeben wird. Als Fluordepot kommt der fluorreiche Knochen in Frage, aus dem infolge der fortgesetzten Abbau- und Aufbauprozesse dauernd Fluor mobilisiert wird.

In diesem Zusammenhang muß noch der starke Zahnsteinbefall der Fluorarbeiter erwähnt werden. Zahnstein entspricht in seiner Struktur der Zahnsubstanz und ist demnach auch als Hydroxylapatit aufzufassen. Da der Speichel, wie schon erwähnt, an Calcium- und Phosphat-Ionen stark übersättigt ist, läßt sich beim Zusammentreffen mit Fluor-Ionen das sofortige und vermehrte Ausfallen von Calciumfluorid erklären (Wohinz). Um den vermuteten Fluorgehalt des Zahnsteins genauer zu bestimmen, wurden 5 Zahnsteinproben von Fluorarbeitern der quantitativen Analyse unterzogen. Der Fluorgehalt schwankte zwischen 0,04 und 0,85%, zeigte also, wenn man ihn mit dem Fluorgehalt der Zähne vergleicht, beachtlich hohe Werte, die wiederum Rückschlüsse auf die Anreicherung des Speichels mit Fluor-Ionen zulassen, seien sie nun mehr durch direkte Fluoraufnahme oder nach endogener Resorption über die Speicheldrüsen in die Mundhöhle gelangt.

Zusammenfassung

An 95 untersuchten Arbeitern eines sächsischen Fluorwerkes wird festgestellt, daß durch chronische berufliche Fluoreinwirkung bei einem Teil von länger beschäftigten Arbeitern nicht nur die charakteristische Osteosklerose — Fluorose bestimmter Knochen, Bänder und Muskelansätze —, sondern auch ein isoliertes Krankheitsbild am Zahnsystem hervorgerufen wird. In einer Reihe von Fällen wird eine Schädigung des Parodonts in Gestalt einer Dysparodontie beobachtet, die nach mehrjähriger Fluor-Intoxikation zum Zahnverlust führt. Quantitative chemische Analysen zeigen, daß der Fluorgehalt der Zähne von Fluorarbeitern deutlich erhöht ist (4—14fache Menge des Normalen) und mit steigender Zahl der Berufsjahre zunimmt. Eine Sprenkelung der Zähne („mottled teeth", Dentalfluorose) wird nicht gefunden, jedoch eine durch Korrosion der oberflächlichen Schmelzschichten bedingte Säurenekrose.

Die bekannte carieshemmende Wirkung des Fluors läßt sich auch am Zahnsystem der Fluorarbeiter nachweisen, obwohl das Element hier erst lange nach Abschluß der Mineralisationsperiode der Zähne einwirkt. In vielen Fällen kann eine Vagotonie der Speicheldrüsen festgestellt werden, so daß die resultierende herabgesetzte Viscosität und erhöhte Sekretionsgeschwindigkeit des Speichels für die geringe Cariesanfälligkeit mitverantwortlich sein dürften.

Literatur

Adler, P.: Über die Beziehungen zwischen Zahnkaries und Fluoriden. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1950. — Beck, E.: Über die enzymatische Mikroanalyse des Fluorions im menschlichen Speichel. Unter besonderer Berücksichtigung der Karies. Med. Diss. Leipzig 1951. — Black, G. V., u. F. S. McKay: Mottled teeth: An endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth heretofore unknown in the literature of dentistry. Dent. Cosmos **58**, 129, 781, 894 (1916).

Zit. nach Roholm. — Dale, P. P., and H. B. McCauley: Dental conditions in workers chronically exposed to dilute and anhydrouse hydrofluoric acid. J. Amer. Dent. Assoc. **37**, 2, 131 (1948). Ref. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **18**, 330 (1953). — Euler, H., u. O. Eichler: Fluorschädigung des Zahnsystems. Dtsch. Zahn- usw. Heilk. **9**, 1 (1942). — Fellenberg, Th. v., u. H. Schmid: Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **59**, 780, 793 (1949). Zit. nach Adler. — Fritz, H.: Persönliche Mitteilung. — Held, H. R.: Ist die Verabreichung eines Fluorzusatzes zur Nahrung angezeigt? Zyma-J. **1951**, 22—43. — Knappwost, A.: Grundlagen der Resistenztheorie der Karies mit einem Beitrag über die karieshemmende Wirkung peroraler Fluorgaben. Dtsch. zahnärztl. Z. **7**, 12, 670 (1952). — Koelsch, F.: Lehrbuch der Arbeitshygiene, Bd. I u. II. Stuttgart: Ferdinand Enke 1953 u. 1954. — Nowik, I. O: Fleckenbildung im Zahnschmelz durch Fluoreinwirkung. Dtsch. Stomatol. **2**, 8, 234 (1952). — Peperkorn u. Kähling: Osteopetrose als Folge einer chronischen Fluor-Intoxikation. Reichsarb.bl. **24**, H. 14/15, 64—67 (1944). — Rathje, W.: (1) Zur kariesvermindernden Wirkung der örtlichen Fluoridbehandlung des Zahnschmelzes. Dtsch. zahnärztl. Z. **8**, 19, 1055 (1953). — (2) Zur Möglichkeit der Verminderung der Kariesanfälligkeit durch perorale Gaben von Neucesol. Dtsch. zahnärztl. Z. **5**, 1007 (1950). Zit nach Knappwost. — (3) Zur Chemie der Fluorierung des Zahnschmelzes. Dtsch. zahnärztl. Z. **10**, 5, 289 (1955). — Richter, F.: Photometrische Bestimmung kleiner Fluormengen. Chem Techn. **1**, 3, 87 (1949). — Roholm, K.: Fluorvergiftung. Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie. Erg. inn. Med. **57**, 822 (1939). — Rost, E.: Zur Toxikologie der Fluoride. Arch. Gewerbepath. **8**, 256 (1937). Zit. nach Roholm. — Wohinz, R.: Über die theoretischen Grundlagen der Kariesprophylaxe mit Fluoriden. Dtsch. Stomatol. **1**, 1, 8 (1951).

Dr. H. Herbst, Dresden A 27, Nöthnitzer Straße 21

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 13—23 (1957)

Aus der arbeitshygienischen Abteilung des Staats-Instituts für die Volksgesundheit und der Abteilung für Berufskrankheiten des Karolinischen Krankenhauses (Karolinska Sjukhuset), Stockholm

Die Wirkung einer langzeitigen täglichen Kohlenoxydeinatmung auf die Narkoseresistenz bei Mäusen

Von

A. Ahlmark, B. Axelsson und Å. Swensson, Stockholm

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Juni 1957)

Während die Pathogenese und die Symptomatologie der akuten Kohlenoxydvergiftung seit langem bekannt waren, hat man erst während der letzten Jahrzehnte begonnen, sich mit der Frage zu beschäftigen, ob es auch eine Vergiftung geben kann, die durch längere Einwirkung von kleinen Mengen Kohlenoxyd verursacht wird. Eine intensive Forschung auf dem Gebiet hat keine eindeutige Antwort auf die Frage gegeben, ob eine chronische Vergiftung wirklich vorkommt. Dieses Problem ist fortwährend Gegenstand vieler Diskussionen. Zahlreiche Gegensätze scheinen ihren Grund in der Tatsache zu haben, daß unterschiedliche Auffassungen in bezug auf die Definition „chronische Kohlenoxydvergiftung" bestehen. In diesem Begriff sind einmal krankhafte Folgezustände nach einer oder mehreren akuten Vergiftungen einbezogen, zum anderen sind chronische Vergiftungen im eigentlichen Sinn gemeint, welche durch wiederholte, langzeitige Kohlenoxydeinwirkung in so kleinen Dosen entstanden sein müssen, daß die einzelne Exposition keine Symptome einer akuten Vergiftung ergibt.

Seit langer Zeit sind gewisse seltene, chronisch verlaufende Folgezustände nach einer oder mehreren schweren akuten Vergiftungen beobachtet und beschrieben worden. Die Mehrzahl der Forscher auf diesem Gebiet dürften sich darüber einig sein, daß derartige Folgezustände, welche sich unter anderem durch Parkinsonismus und nervöse Beschwerden äußern, vorkommen. Hierbei besteht allerdings einige Unterschiedlichkeit der Ansichten in bezug auf die Forderungen, welche man für den Schweregrad der vorausgegangenen Vergiftung aufstellen muß.

Bei chronischen CO-Vergiftungen im eigentlichen Sinne gehen jedoch die Meinungen verschiedener Forscher weit auseinander. Während einige behaupten, daß die echte chronische CO-Vergiftung überhaupt nicht existiert, behaupten andere, daß diese Krankheit unter Kohlenoxyd ausgesetzten Arbeitern üblich ist und daß sie sich vor allem durch neurasthenische Beschwerden äußert.

Zahlreiche experimentelle Arbeiten sind während der letzten Jahre ausgeführt worden, um in die hierher gehörenden, äußerst wesentlichen Fragen Klarheit zu bringen.

So beobachtete Sjöstrand (1942) eine gesteigerte Empfindlichkeit für CO, die sich in einer Reflexsteigerung und Fusionsstörungen bei Personen mit der Diagnose chronische CO-Vergiftung zeigte. Versuche zur Reproduktion dieses Effektes durch chronische Vergiftung von Ratten und Meerschweinchen glückten nicht; die vergifteten Tiere zeigten statt dessen im Verhältnis zu den Kontrolltieren eine größere Resistenz gegen hohe CO-Dosen, eine Sachlage, die mit den Untersuchungsresultaten übereinstimmt, welche von Wilks, Tomashefski und Clark (1953) dargelegt wurden. Diese Autoren zeigten, daß langzeitig CO ausgesetzte Hunde allmählich eine gesteigerte Toleranz gegen CO erhielten und zwar proportional einem Wachsen der Hämatokrit-Zahlen. Bjerver und Goldberg (1948) konnten keinen Unterschied der Alkoholtoleranz zwischen Patienten mit der Diagnose chronische Generatorgasvergiftung und gesunden Personen feststellen; irgendein Unterschied zwischen den Blutalkoholkurven der beiden Untersuchungsgruppen wurde nach Alkoholzuführung nicht vorgefunden.

Lingen (1955) hat eine vorübergehende Senkung der Flimmerfusionsgrenze nach einer intravenösen Injektion von Evipan bei Versuchspersonen beobachtet, die kleinen Mengen CO akut ausgesetzt worden waren. Dieser Effekt trat ein, als alles CO aus dem Blut eliminiert war und hielt sich manchmal mehrere Tage.

Lewey und Drabkin (1944) riefen funktionell nervöse Störungen bei Hunden hervor, die während drei Monaten täglich CO ausgesetzt worden waren, so daß sich der COHb-Wert auf 20% belief. Bei einigen wenigen der Versuchstiere konnten gewisse histologische Veränderungen des Gehirnes beobachtet werden. Süpfle, Hofmann und May (1935) konnten bei Tierversuchen mit chronisch CO-exponierten Tieren mit Luftgehalten von mehr als 0,02 Volumenprozent Kohlenoxyd Störungen der Stimmungslage hervorrufen.

Forssman, Gernandt und Goldberg (1948) setzten Mäuse kleinen Mengen von CO aus, so daß sich der COHb-Wert auf 18—28% belief. Als Maß für den Grad der Einwirkung auf das zentrale Nervensystem bestimmten die Autoren die Zeit bis zum Auftreten von gewissen Narkosephänomenen, nachdem die Tiere unmittelbar nach der CO-Exponierung einer Trichloräthylennarkose unterzogen worden waren. Aus diesen Versuchen ging hervor: Mäuse, welche während 1—3 min 0,2% CO und unmittelbar danach Trichloräthylen eingeatmet hatten, wiesen im Vergleich mit Kontrolltieren keine Veränderung der Narkoseeinleitungszeit auf. Demgegenüber zeigten Mäuse, die 0,04% CO während einer Zeit von 2, 4 und 6 Std eingeatmet hatten, eine kürzere Zeitspanne bis zum Auftreten narkotischer Effekte, und zwar anhaltend einige Stunden, nachdem die Versuchstiere bereits alles CO wieder ausgeatmet hatten. Für dieses Resultat war daher nicht nur der Grad der aktuellen Gewebeanoxie, sondern auch die Exponierungszeit bei einer konstanten Konzentration von CO im Blut verantwortlich zu machen.

Forssman (1946) arbeitete mit der gleichen Methode, d. h. unter Anwendung der Einleitungszeit für Trichloräthylennarkose als Maß für den Grad der Einwirkung auf das zentrale Nervensystem. Er behauptete, daß längere Zeit wiederholte vierstündige CO-Exponierungen mit Blutkonzentrationen von 18—20 COHb-% bei den Versuchstieren (Mäuse) eine Einwirkung auf das zentrale Nervensystem hervorrief, welche länger bestehen bleibt als einige Stunden. Dieser Effekt konnte noch nicht nach 2 und 4 Wochen täglicher CO-Exponierung nachgewiesen werden, wohl trat er aber nach 6 Wochen und mehr deutlich hervor. Irgendwelche histologische Gehirnveränderungen konnten nach 16wöchiger Exponierung nicht festgestellt werden.

Floberg (1953) zeigte mit experimentellen Untersuchungen (Katze), daß die über einen Monat bestehende tägliche bis zur Bewußtlosigkeit gehende Einatmung von 0,4—0,6% Kohlenoxyd keine zurückbleibenden, klinisch feststellbaren vestibulären Symptome bei den Versuchstieren hervorrief, außer nach einseitiger Carotisligatur.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Literatur auf dem Gebiet sehr widerspruchsvoll ist. — Die eigenen Untersuchungen liefern einen Beitrag zur Frage, ob die während einer langen Zeit durchgeführten wiederholten Exponierungen mit kleinen Mengen CO zurückbleibenden Wirkungen herbeiführen können. — Es sollte geklärt werden, ob eine lange Zeit durchgeführte tägliche CO-Einatmung bei Mäusen eine Einwirkung auf das zentrale Nervensystem hervorrufen kann, welche durch Narkoseversuche nachweisbar ist, ferner wie lange in diesem Fall die Einwirkung bestehenbleibt, nachdem die Exponierung abgeschlossen war. Wir sind uns hierbei der großen Schwierigkeiten bewußt, die darin bestehen, Resultate von Tierversuchen auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen.

Eigene Untersuchungen

I. Methodikstudium

Die Verfasser haben als Maß für den Grad der Einwirkung auf das zentrale Nervensystem Induktionszeiten für Trichloräthylennarkose (Methode von Knoefel und Murrel, von Ahlmark und Forssman 1948 modifiziert) gewählt, da sich diese Methodik bei früheren, ähnlichen Versuchen als sehr brauchbar gezeigt hat.

Da die Anwendung der Methode im vorliegenden Fall für Versuchstiere mehrere wiederholte akute Trichloräthylenvergiftungen bedeuten würde und man sich vorstellen könnte, daß diese nach und nach die Reaktionsweise des Tieres auf das Narkosemittel verändern würde, haben die Verfasser die Methodik unter verschiedenen Versuchsbedingungen studiert. *Versuchsmaterial:* Weiße weibliche Mäuse vom gleichen Stamm mit einem zwischen 18 und 25 g variierenden Körpergewicht.

Exponierung für Trichloräthylen. Eine 3,25 Liter fassende und mit einer Gummimembran versehene Glasflasche wurde in solcher Weise mit 0,06 ml Trichloräthylen (Eastman Organic Products, M.W. 131,40, Brechungsindex 1,4777) gefüllt, daß das Trichloräthylen in einer „Agla Mikrometerspritze" gemessen und danach durch die Membran in die Flasche gespritzt wurde. Wenn die zugeführte Menge vollständig abgedunstet war, wurde eine Maus durch eine besondere Schleusenvorrichtung in die Flasche gebracht.

Narkotischer Effekt. Nachdem die Maus in die Flasche gebracht worden war, wurde diese maschinell (etwa 30 m/min) hin- und hergerollt (Goldberg und Skog, unter der Veröffentlichung). Für folgende Symptome wurde der Zeitpunkt registriert:

I. Das Tier gleitet zum ersten Mal aus.

II. Das Tier landet zeitweilig auf dem Rücken.

III. Das Tier rollt dreimal herum.

IV. Das Tier rollt passiv herum, ohne Versuche zu machen, in aufrechte Stellung zu kommen.

Alle Versuche wurden bei Zimmertemperatur (etwa 20° C) und nur von einem Assistenten ausgeführt, weswegen die Beurteilung der Narkosestadien so einheitlich wie möglich ist. Die Anzahl der untersuchten Tiere belief sich je Tag auf höchstens 20, damit eine Ermüdung des Beobachters nicht die Beobachtungen während der Teste beeinträchtigen sollte. Zur Eliminierung der von Edlund und Holmgren (1939) beschriebenen Tagesvariation wurden Versuchs- und Kontrolltiere parallel getestet.

Statistik. Nach einer Analyse der Narkoseinduktionszeiten für 97 Tiere zeigte es sich, daß das Narkosestadium IV die geringste Streuung (Tabelle 1) aufwies,

Tabelle 1

	Stadium			
	I	II	III	IV
N	94	97	97	97
$\bar{x}$	$3{,}78 \pm 0{,}201$	$4{,}61 \pm 0{,}223$	$5{,}90 \pm 0{,}253$	$6{,}97 \pm 0{,}262$
σ	1,94	2,20	2,49	2,58
v-%	51	48	42	37

ein Umstand, welcher mit den früher gemachten Erfahrungen (Forssman, Gernandt und Goldberg 1948 und Axelsson, Forssman, Goldberg und Skog 1953) übereinstimmt. Die Verfasser haben deswegen bei der statistischen Analyse der Methodikstudien nur dieses Stadium behandelt. Die statistische Beurteilung des Materiales ist abwechselnd mit Varianzanalyse und *t*-Analyse geschehen. Die Signifikanz für den Unterschied zwischen dem Mittel für Kontrollen und Versuchstiere wird nur durch *P*-Werte in den entsprechenden Tabellen dargestellt.

Resultate. *1. Die Variation der Induktionszeit zwischen verschiedenen Tagen.* 11 Gruppen von insgesamt 107 Versuchstieren vom gleichen Stamm wurden während 11 Tagen mit oben angegebener Methodik getestet. Abgesehen vom Datum (und dadurch bedingten Verhältnissen) waren die Versuchsbedingungen identisch. Aus der Untersuchung ging hervor (Tabelle 2), daß ein statistisch gesicherter Unterschied der Induk-

Tabelle 2

Variationsgrund	Freiheitsgrad	Quadratsumme	Mittelquadrat
Zwischen den Gruppen	11	916,6851	83,3350
Innerhalb der Gruppen	107	1997,8174	18,6712
Summe	118	2914,5025	24,6992

Varianzquotient = 4,463 $P = > 0{,}001$

tionszeit für Trichloräthylennarkose bei Mäusen an verschiedenen Tagen vorlag. Es ist notwendig, daß man bei der Ausführung von derartigen Versuchen auf diesen Umstand Rücksicht nimmt.

Versuche, die Ursachen für diesen Unterschied darzustellen, werden im Folgenden und in Tabelle 3 beschrieben.

2. Die Bedeutung von früheren Testungen der Induktionszeit. Vier Gruppen von zusammen 38 Tieren und vier Kontrollgruppen von zusammen 39 Tieren wurden in solcher Weise geprüft, daß jede Versuchsgruppe gleichzeitig mit ihrer Kontrollgruppe an vier aufeinanderfolgenden Tagen getestet wurde. Die Versuchsgruppen waren zwei Wochen früher in der gleichen Weise getestet worden. Es waren keine Differenzen festzustellen, welche auf irgendeinen Unterschied in der Induktionszeit bei den einzelnen Gruppen hindeuten konnten (A, Tabelle 3).

Zwei Versuchsgruppen von zusammen 20 Tieren wurden in der gleichen Weise gegen zwei Kontrollgruppen getestet. Die Versuchsgruppen waren eine Woche früher getestet worden. Hier konnte ebensowenig ein Unterschied in der Induktionszeit nachgewiesen werden (B, Tabelle 3).

Zwei Versuchsgruppen von zusammen 20 Tieren wurden gegen zwei Kontrollgruppen getestet, nachdem sie dreizehn Tage vorher in gleicher Weise getestet worden waren.

Tabelle 3

		N	$\bar{x}$	Differenz	P
A	E	38	14,293	0,693 ± 0,735	0,4—0,3
	K	39	14,987		
B	E	20	17,026	1,395 ± 1,052	0,3—0,2
	K	20	18,421		
C	E	20	19,164	2,131 ± 0,837	0,02—0,01
	K	20	17,033		
D	E	20	18,238	1,429 ± 1,065	0,2—0,1
	K	20	19,667		
E	E	20	12,947	0,278 ± 1,172	0,9—0,8
	K	20	13,225		

E = Versuchstiere, K = Kontrolltiere

Hier konnte eine Tendenz zur Verlängerung der Induktionszeit bei Versuchstieren wahrgenommen werden, aber ein statistisch sichergestellter Unterschied wurde nicht vorgefunden (C, Tabelle 3).

Um die Fehlerquelle zu vermeiden, die ein oder mehrere frühere Teste darstellen könnten, haben die Verfasser die Untersuchungen erst 2 Wochen nach dem vorhergehenden Untersuchungszeitpunkt ausgeführt.

3. Einwirkung von Hunger auf die Narkoseresistenz bei Mäusen. Zwei Versuchsgruppen von zusammen 20 Tieren wurden gegen zwei Kontrollgruppen getestet, nachdem sie während der zwei vorhergehenden Tage keine Nahrung, sondern nur Wasser erhalten hatten. Irgendein Unterschied in der Induktionszeit konnte nicht nachgewiesen werden (D, Tabelle 3).

4. Einwirkung von Kälte auf die Narkoseresistenz bei Mäusen. Zwei Versuchsgruppen von zusammen 20 Tieren wurden gegen zwei Kontrollgruppen getestet, nachdem sie 1 Std vor der Untersuchung im Kühlraum gesessen hatten (+ 7° C). Irgendein Unterschied in der Induktionszeit konnte nicht nachgewiesen werden (E, Tabelle 3).

5. Die Einwirkung von verschiedenen Dosen Trichloräthylen auf die Induktionszeiten für Narkose. Drei Gruppen von je 10 Tieren wurden mit verschiedenen Dosen Trichloräthylen getestet: Bei 27, 40,5 und 54 mg/l. Es wurde eine signifikant kürzere Induktionszeit bei höheren

Dosen des Narkosemittels erhalten. Das Resultat geht im übrigen aus Abb. 1 hervor.

6. Tagesvariation. Für jeden Tag und jede Tiergruppe wurde eine Aufteilung der Induktionszeiten in zwei Gruppen vorgenommen: solche, die während des Vormittags beobachtet und solche, die bei den Versuchen des Nachmittags gemessen worden waren. Die Anzahl der Beobachtungen in den beiden Gruppen war ungefähr gleich groß, da die Narkoseversuche immer zwischen 9.00 und 15.00 Uhr ausgeführt wurden. Irgendeine Variation zwischen den beiden Gruppen kam nicht vor; es fand sich somit auch keine Parallelität zu der von Edlund und Holmgren (1939) gemachten Beobachtung, daß Mäuse eine größere Resistenz gegen Avertin- und Evapinnarkose um 18.00 Uhr als um 23.00 Uhr zeigen, eine Feststellung, welche diese Verfasser der größeren allgemeinen Funktionsvitalität der Leber zur früheren Tageszeit zuschreiben.

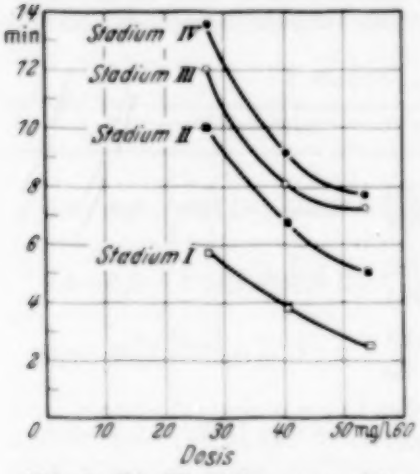

Abb. 1. Die Einwirkung verschiedener Dosen Trichloräthylen auf die Induktionszeiten für Narkose

Schlußsätze. Die Induktionszeiten für Trichloräthylennarkose bei der von Knoefel und Murrel (1935) beschriebenen Methode zeigen einen statistisch sicheren Unterschied zwischen Untersuchungen, die an verschiedenen Tagen ausgeführt worden sind. Einige Versuche, die Ursachen für diese Variation (Ernährungszustände, Temperaturverhältnisse usw.) zu analysieren, sind ausgeführt worden. Man hat aber bisher nicht den Grund für die verschiedene Empfindlichkeit finden können. Resultate, welche bei Untersuchungen einer Tiergruppe während eines Tages erhalten worden sind, können somit nicht direkt mit den Resultaten der Untersuchungen von einem anderen Tag bei der gleichen Tiergruppe verglichen werden. Bei der Auswertung sind gleichzeitig durchgeführte Untersuchungen von Kontrolltieren zu berücksichtigen.

Das Resultat eines Rolltestes wird nicht von einem früher am gleichen Tier ausgeführten Test beeinflußt, auf jeden Fall dann nicht, wenn zwischen den beiden Untersuchungen mindestens eine Woche vergangen ist.

II. Die Einwirkung von langzeitiger Kohlenoxydexponierung

Methodik. *Versuchstiere.* Weibliche weiße Mäuse vom gleichen Stamm mit einem Gewicht, das bei Beginn des Versuches zwischen 18—22 g variierte. Insgesamt wurden 100 Tiere in Gruppen zu 10 verwendet, wovon 5 Gruppen CO ausgesetzt wurden und 5 als Kontrollgruppen fungierten. Außerdem wurden 36 Mäuse

vom gleichen Alter und Stamm wie die übrigen zur Blutprobeentnahme für COHb-Bestimmungen verwendet.

Exponierung für Kohlenoxyd. In einem mit Fenstern versehenen luftdichten Kasten, der ungefähr 20 Liter faßte, wurden täglich während 4 Std 28 Wochen lang mit Ausnahme von Sonntagen 5 Gruppen von je 10 Tieren 0,1% CO ausgesetzt, das in fertiger Mischung von einer Gasflasche in die Exponierungskammer hineingeleitet und weiter durch ein Ablaufrohr hinausgeleitet wurde. Die Gasströmungsgeschwindigkeit belief sich auf 2 l/min.

Gleichzeitig mit diesen Tieren wurden 5 Kontrollgruppen von je 10 Tieren strömender Luft bei im übrigen völlig gleichen Versuchsbedingungen ausgesetzt.

Während des Versuches wurden dauernd Bestimmungen von CO im Blut vorgenommen, einerseits bei insgesamt 10 Mäusen, die während 60, 104, 144, 184 und 268 Std CO ausgesetzt worden waren und andererseits bei insgesamt 26 Mäusen, welche 4 Std im Verlaufe verschiedener Stadien des Versuches exponiert wurden. Außerdem wurden unmittelbar nach der letzten Exponierung Bestimmungen von CO im Blut bei einem großen Teil der langzeitig CO-exponierten Tiere gleichwie bei den Kontrollen vorgenommen. Zur gleichen Zeit erfolgte eine Zählung der roten Blutkörper sowie eine Hb-Bestimmung.

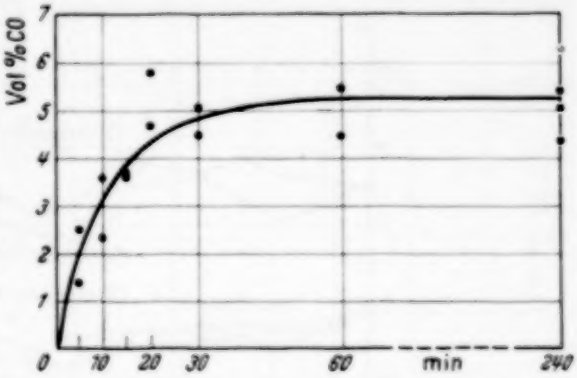

Abb. 2. Vol.-% CO im Blut in Relation zur Exponierungszeit für 0,1% CO in der Luft

Bei den Bestimmungen von CO im Blut wendeten die Verfasser die von ROUGHTON und SCHOLANDER (1943) beschriebene Mikromethode an. Bei dieser Methode sind nur sehr kleine Blutmengen erforderlich, um mit zufriedenstellender Sicherheit quantitative Blutgasbestimmungen ausführen zu können.

Prüfung der Frage einer eventuellen Einwirkung auf das zentrale Nervensystem. Die Verfasser haben hierbei von den Induktionszeiten bei Trichloräthylennarkose mit einer Dosis von 45 mg Trichloräthylen je Liter Luft Gebrauch gemacht. Veränderungen der Latenzzeit, zwischen dem Einsetzen des Rollens und dem Auftreten des Narkosestadiums, in dem das Tier herumrollt, ohne Versuche zu machen, die Lageveränderungen zu parieren (Stadium IV wie oben), gelten als Maß für den Grad der Einwirkung auf das zentrale Nervensystem. Auch die übrigen Stadien wurden notiert. Eventuell entstandene Differenzen der Induktionszeit zwischen CO-exponierten Tieren und Kontrolltieren könnten auf der Einwirkung von CO beruhen.

Dieser Test ist mindestens 16 Std nach der letzten CO-Exposition durchgeführt worden, weswegen die Tiere bei den Untersuchungsterminen kein CO im Blut aufgewiesen haben, was durch eine Anzahl von Blutanalysen bestätigt wurde.

Sowohl die CO-exponierten Tiere als auch die Kontrolltiere wurden während der ersten 16 Wochen jede zweite Woche getestet; danach wurde die Untersuchung jede dritte Woche — mit Ausnahme der zehnten Woche — ausgeführt.

Resultate. Um zu untersuchen, wie lange Zeit es dauerte, bis der Kohlenoxydwert im Blut mit einer CO-Konzentration von 0,1% in der Luft ins Gleichgewicht tritt, wurden 20 Versuchstiere in einer Kammer exponiert und es wurden Blutproben für die Analyse des COHb-% nach 5, 10, 15, 20, 30 und 60 min sowie nach 4 Std abgenommen.

Das Resultat geht aus Abb. 2 hervor. Sie zeigt, daß 0,1 Vol-% Kohlenoxyd in der Luft nach Einatmung von 20—30 min Dauer einem Gleichgewichtswert von annähernd 4,5—6,5 Vol-% entspricht. Eine tägliche Exponierung während 4 Std mit einem CO-Luftgehalt von 0,1 Vol-% bedeutet somit, daß die Versuchstiere mindestens $3^1/_2$ Std unter der Einwirkung des obengenannten Sättigungswertes stehen.

1. Kann man eine Veränderung der Induktionszeit für Trichloräthylennarkose bei langzeitig CO-exponierten Versuchstieren feststellen? 5 Gruppen von je 10 Mäusen wurden täglich 4 Std lang 0,1% Kohlenoxyd exponiert, so daß die Tiere mindestens

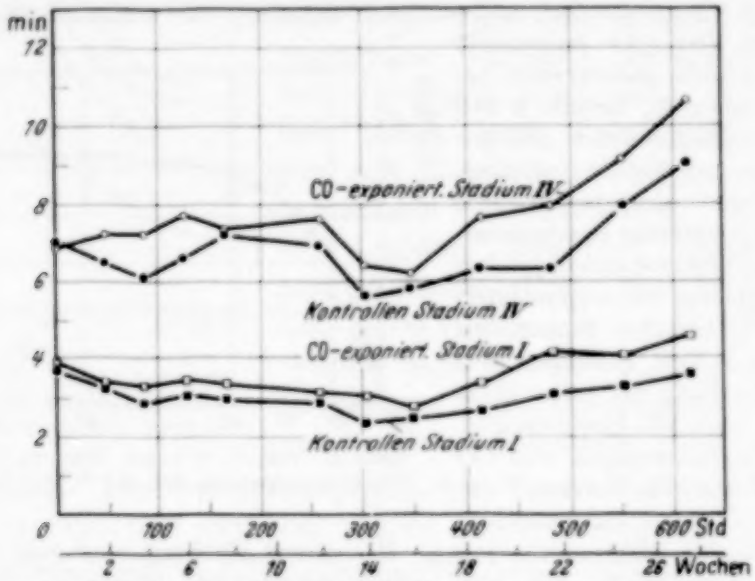

Abb. 3. Die Induktionszeit der Trichloräthylen-Narkose bei Versuchstieren und Kontrollen in Relation zur Dauer der Exposition in Kohlenoxyd bzw. strömender Luft

$3^1/_2$ Std je Tag ungefähr 4,5—6,5 Vol-% Kohlenoxyd im Blut hatten. Die Testergebnisse bei Trichloräthyleneinwirkung wurden mit Resultaten bei 4 gleich großen Kontrollgruppen verglichen, die bei genau gleichen Zeiten und Verhältnissen normaler Luft ausgesetzt wurden.

Das Resultat geht aus Abb. 3 hervor, die für Stadium I und IV die Mittelinduktionszeiten für sämtliche CO-exponierten Gruppen zeigt. Der erste Test wurde am Tage vor der Kohlenoxydeinatmung ausgeführt. Aus dieser Kurve geht hervor, daß die CO-exponierten Tiere ständig eine Steigerung der Induktionszeit im Verhältnis zu den Kontrollen aufwiesen; diese Steigerung nach 19 Wochen ist signifikant.

2. Die Einwirkung vierstündiger Exponierung mit 0,1% Kohlenoxyd auf den Kohlenoxydgehalt des Blutes (Vol-%) bei langzeitig CO-exponierten Tieren und Kontrollen. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, liegen die meisten Analysenresultate in einem Bereich von 4—8 Vol-% CO. Das CO-Vol-% im Blut von Mäusen, die 3 Wochen bis 3 Monate für CO exponiert worden sind, liegt in dem gleichen Größenbereich wie bei den Tieren mit 7 Monate dauernder Exponierung.

3. Veränderungen des Hb-% und der Anzahl der roten Blutkörper nach einer chronischen CO-Exponierung. Ungefähr 24 Std nach Beendigung des Einatmungsversuches wurden Blutproben von 10 CO-ausgesetzten und 10 Kontrolltieren entnommen zwecks Bestimmungen von Hb-% und der Zahl der roten Blutkörper. Das Resultat geht aus Tabelle 4 hervor. Die Steigerung des Hb-Wertes und der Zahl der roten Blutkörper bei den Versuchstieren — etwa 38% bzw. eine Million — ist statistisch signifikant.

4. Histo-pathologische Untersuchungen von chronisch CO-exponierten Tieren. Nachdem die Versuche abgeschlossen waren, wurden die Gehirne für eine histologische Untersuchung benutzt. Bei einem Vergleich mit den Kontrolltieren konnten bei den CO-exponierten Tieren bei Anwendung von Spezialfärbungen für die Untersuchung des Zellenbildes, der Fibrillenstruktur oder Myelinisierung keine Veränderungen irgendwelcher Art festgestellt werden.

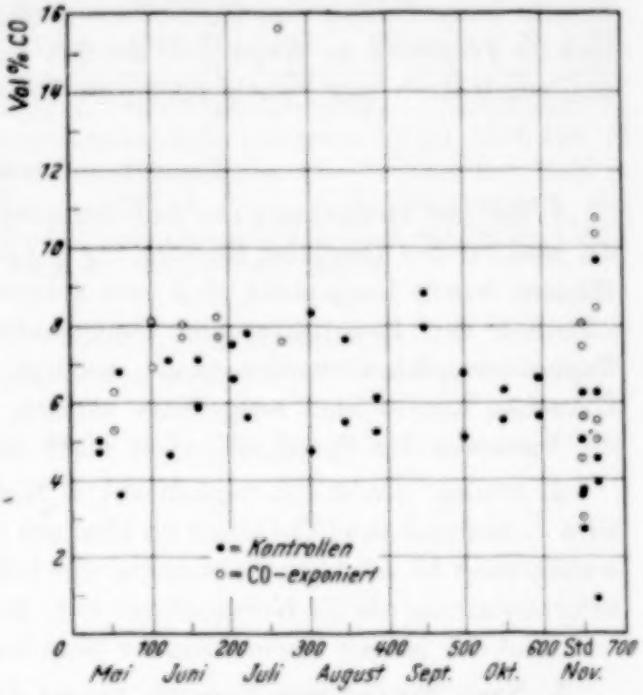

Abb. 4. Die Einwirkung 4stündiger Exponierung mit 0,1% Kohlenoxyd auf den Kohlenoxydgehalt des Blutes (Vol.-%) bei langzeitig CO-exponierten Tieren und Kontrollen

Tabelle 4

	N	Hämoglobin	Ery. Millionen/mm³
Kontrollen	10	85%	3,670
CO-exponiert	10	123%	4,624
Differenz		38,1 ± 6,317	0,95 ± 0,24
P		< 0,001	< 0,001

Diskussion

Die hier erhaltenen Versuchsresultate bestätigen nicht die These von der verminderten Resistenz gegen Trinarkose, studiert ad modum Ahlmark und Forssman (1948) bei langzeitig CO-exponierten Tieren; sie stützen also nicht die Auffassung, daß langzeitige CO-Exponierung, bei der die Versuchstiere bis zu 4 Std täglich unter der Einwirkung von 20—30 Vol-% COHb stehen, eine bleibende, funktionale schädliche Einwirkung auf das zentrale Nervensystem herbeiführt. Umgekehrt scheinen die Versuche für eine Steigerung der Resistenz gegen das Narkosemittel, welches bei den Funktionstesten angewendet

worden ist, zu sprechen. Möglicherweise ist aber diese Resistenzsteigerung nur scheinbar: die chronisch CO-exponierten Tiere haben höhere Hämoglobinwerte und eine größere Zahl von roten Blutkörperchen als die Kontrolltiere. Diese Veränderungen des roten Blutbildes könnte beim Fehlen von COHb eine geringere Ventilationsgeschwindigkeit im Vergleich zu derjenigen bei den Kontrolltieren zur Folge haben und somit auch eine relativ geringere Tri-Exponierung bedingen.

Zusammenfassung

1. Bei der Anwendung der Induktionszeit bei Trichloräthylennarkose als Maß für den Grad der Einwirkung auf das zentrale Nervensystem bei Mäusen wurde festgestellt, daß eine statistisch sichergestellte Variation zwischen den Resultaten von Untersuchungen, die an verschiedenen Tagen ausgeführt worden sind, vorliegt. Versuche zur Analyse der Ursachen hierfür sind ausgeführt worden, doch konnte der Grund für die Variation der Empfindlichkeit nicht festgestellt werden.

2. Mäuse, die 4 Std täglich 0,1% Kohlenoxyd ausgesetzt worden sind — wodurch der CO-Gehalt im Blut auf 5—8 Vol-% angestiegen ist —, weisen nach 10-wöchiger Exposition eine höhere Resistenz gegen Trichloräthylennarkose als die Kontrolltiere auf; diese Resistenzsteigerung bleibt während der langen Versuchsdauer bestehen.

3. Nach 28wöchigem Versuch weisen die CO-exponierten Tiere eine signifikante Steigerung des Hämoglobinwertes und der Zahl der roten Blutkörperchen auf.

4. Irgendwelche histo-pathologische Veränderungen des Gehirnes konnten nach einer CO-Einatmung während einer Zeit von 28 Wochen bei den CO-exponierten Tieren nicht nachgewiesen werden.

Literatur

Ahlmark, A., and S. Forssman: Testing cerebral function by means of anaesthetics. Proc. of the ninth internat. congr. on indust. med., London 1948, S. 526. — Axelsson, B., S. Forssman, L. Goldberg et E. Skog: Potentiating effect of hypoxia on the anesthetic action of organic volatile anesthetics. Arch. internat. Pharmacodynamie **95**, 333 (1953). — Bjerver, K., and L. Goldberg: Alcohol tolerance in individuals with chronic producer-gas intoxication. Quart J. Stud. Alcohol. **9**, 329 (1948). — Edlund, Y., u. H. Holmgren: Experimentelle Studien des Verhaltens der Narkose zu verschiedenen Zeiten der 24 Std-Periode. Z. exper. Med. **1939**, 107. — Floberg, L.-E.: Vestibular Symptoms on carbon monoxide poisoning after unilateral ligation of common carotid artery; experimental study in cats. Acta oto-laryng. (Stockh.) **106**, Suppl. (1953). — Forssman, S.: Teoretiska synpunkter. Gengas och koloxid. Nord. Med. **32**, 2717 (1946). — Tidsfaktorns betydelse för koloxidpåverkan. Om sjukdom och sjukvård. Studier tillägnade Malte Ljungdahl, S. 172, Lund 1947. — Forssman, S., B. Gernandt u. L. Goldberg: Combined action of prolonged exposure to small doses of carbon monoxide and trichloroethylene. Acta physiol. scand. (Stockh.) **16**, 256 (1948). —

Goldberg, L., u. E. Skog: Im Druck. — Gullberg, B., Å. Swensson u. G. Wohlfart: Koloxidförgiftning. Stockholm 1947. — Knoefel, P. K., and F. C. Murrel: The rate of production of anesthesia in mice by ether containing aldehyde and peroxide. J. Pharmacol. a. Exper. Ther. **55**, 235 (1935). — Lewey, F. H., and D. L. Drabkin: Experimental chronic carbon monoxide poisoning of dogs. Amer. J. Med. Sci. **208**, 502 (1944). — Lingen, M.-L.: Inverkan på flimmerfusionen av små mängder koloxid. Nord. hyg. Tidskr. **1955**, 202—211. — Roughton, F. J. W., and P. Scholander: A simple micro-gasometric method of estimating carbon monoxide in blood. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **24**, 218 (1942). — Sjöstrand, T.: Om den akuta och kroniska koloxidförgiftningens patogenes. Nord. Med. **104**, 27 (1942). — Süpfle, K., P. Hofman u. J. May: Hygienische Studien über Kohlenoxyd. Z. Hyg. **115**, 623 (1933). — Wilks, S. S., J. F. Tomashefski, and R. T. Clark: Physiological effects of chronic exposure to carbon monoxide. USAF School of Aviation Med. 1953. Proj. 21—1201—0013, Rep. 2.

Prof. Dr. Axel Ahlmark,
Tomteboda, Statens Institut för Folkhälsan (Schweden)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 24—33 (1957)

Aus dem Radiobiologischen Laboratorium (Leiter: Prof. E. B. Kurliandskaja) und dem Pathologisch-anatomischen Laboratorium (Leiter: Prof. P. P. Dwischkow) des Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten der Akademie der medizinischen Wissenschaften (Direktor: Ordentliches Mitglied der Akademie der medizinischen Wissenschaften der UdSSR Prof. A. A. Letawet), Moskau

Veränderungen in den Lungen und in anderen Organen bei intratrachealer Einführung einiger Radio-Isotope (Na^{24}, P^{32}, Au^{198})

Von

T. A. Kotschetkowa und G. Awrunina

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Juli 1957)

Bei der Einwirkung radioaktiver Stoffe auf den Organismus ist eine Reihe von Faktoren von Bedeutung: Toxicität, Löslichkeit, Verteilung, Einwirkungsdauer, Einführungs- und Ausscheidungswege, Dosen, Reaktionszustand des Organismus, seine individuellen, seine Art-, Geschlechts- und Altersbesonderheiten und anderes (Bloom, Hevesy, Hodge u. Mitarb. Sakutinski, Tarassow, Krajewski, Kurlandskaja, Strelin, Gorisontow, Pigalew u. a.).

Beim Einatmen radioaktiver Aerosole sind die Lungen dem „ersten Angriff" der Strahleneinwirkung ausgesetzt. Wenn der Stoff schnell resorbiert und im Organismus verteilt wird, wirkt er nur kurzfristig auf die Lungen ein. Ist der radioaktive Stoff schlecht löslich oder unlöslich, so wird er langsam ausgeschieden oder verbleibt fast völlig in den Lungen und bewirkt ihre andauernde elektive Bestrahlung.

Die infolge andauernder Bestrahlung des Organismus entstehenden Veränderungen und die Spätfolgen kurzfristiger ein- oder mehrmaliger Einwirkungen gehören zu den noch ungenügend erforschten Fragen der modernen Radiobiologie.

In der Literatur fehlen Angaben über Veränderungen im Organismus, die nach intratrachealer Einführung von radioaktivem Natrium (Na^{24}) und Phosphor (P^{32}) bei Versuchstieren eintreten. Hinweise über die Wirkung von Gold (Au^{198}) gibt es bei Meneely u. a., aber sie beziehen sich auf die Frühfristen (bis zu 15 Tagen).

In den Versuchen von Burykina mit Rutheniumdioxyd ($Ru^{103}O_2$) entwickelten sich in den Lungen einzelner Tiere 37—44—60 Tage nach der intratrachealen Einführung von Ruthenium Veränderungen im Schleimhautepithel der Bronchien, das sich aus Zylinderepithel in mehrschichtiges Plattenepithel verwandelte; 7—9—18 Monate später bildeten sich in den Lungen Plattenepithelkrebsherde. Bei einigen Tieren entwickelte sich in den Gefäßwänden und im Bindegewebe der Lungen Knochengewebe. Engelstadt hat Knochengewebe in den Lungen bei der Bestrahlung des Brustkorbes von Kaninchen mit Röntgenstrahlen beschrieben. Geschwulstbildung bei der Einwirkung von radioaktiven Stoffen im Tierexperiment

ist von Nowikowa, Strelzowa, Chamaido, Buchtojarowa, Lemberg u. a. beschrieben worden.

Es wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt: 1. Intratracheale Einführung von *radioaktivem Natrium* in Gestalt von Natriumchlorid als kurzfristig wirkendem Stoff.

2. Von *radioaktivem Phosphor* in Form einer Suspension von unlöslichem Chromphosphat und radioaktivem kolloidalem Gold, um die Veränderungen festzustellen, die bei längerer lokaler Lungenbestrahlung entstehen.

Die Bestrahlungsdosen wurden nach der in den Lungen enthaltenen Aktivität errechnet. Nach der Einführung von 1 mC radioaktivem Natrium erhalten die Lungen in den ersten 3 Std eine Bestrahlungsdose von ungefähr 200 rep; die Dose der Allgemeinbestrahlung in den nächsten 2—3 Tagen ergibt ungefähr 200—300 rep.

1 ml 2,5%-Lösung von *radioaktivem Natrium* wurde 158 weißen Ratten ein- und mehrmals (bis zu 6mal) unter Äthernarkose in die Trachea eingeführt. In der Tabelle 1 sind die Größen der eingeführten Aktivität und die ihnen entsprechenden physikalischen Strahlendosen in den Lungen dargestellt.

Die Höhe der eingeführten Radioaktivität war durch die niedrige Eigenaktivität des radioaktiven Natriums, das wir bekamen, begrenzt. Die höchste Einzeldose war 2,14 mC, was einer Lungenbestrahlungsdose von ungefähr 450 rep entspricht.

Tabelle 1. *Bestrahlungsdose der Lungen bei intratrachealer Einführung von* $Na^{24}Cl$

Anzahl der Einführungen	Anzahl der Tiere	Einzeldose mC	Dose in rep	
			einmalige	gesamte
		einmalig		
1. Gruppe . .	34	0,17—0,22	35—45	—
2. Gruppe . .	29	0,765—1,17	150—250	—
3. Gruppe . .	12	2,14	460	—
		mehrmalig:		
2—3mal. . .	28	0,3—0,5	65—115	185—205
4mal	22	0,7—1,9	160—420	1050
5—6mal. . .	33	0,1—0,3	20—60	260—280

Der Tod der Tiere trat zu verschiedenem Zeitpunkt (von 1 Monat bis zu $2^1/_2$ Jahren) nach der Einführung ein; bei mehr als der Hälfte der Tiere (82 von 120) wurden Eiterprozesse in den Lungen, im Mittelohr, in der Haut, im Unterhautzellgewebe und eitrige Fruchtzersetzung bei der nicht zustande gekommenen Entbindung beobachtet. Bei den Tieren der Kontrollgruppe mit intratrachealer Einführung von 2,5% Natriumchloridlösung wurden ähnliche Komplikationen selten beobachtet.

Bei der histologischen Untersuchung der inneren Organe von 60 Ratten, die ein- und mehrmals radioaktives Natrium erhalten haben, wurden in den Lungen 2—3 Monate nach der ersten Einführung Verdickung der Alveolarwände infolge Proliferation histiocytärer Elemente, Rundzelleninfiltrate, katarrhale Bronchitis, manchmal katarrhale Pneumonie gefunden; nach 8—12—16 Monaten wurden ausgedehnte peribronchiale und perivasculäre Sklerosen festgestellt. Bei einigen Tieren fanden sich in den Lungenarterienwänden neben Verdickung und Aufschwellung der Muskelschicht Hypertrophie der Muskelfaserkerne, Kalkablagerungen mit Knochengewebsbildung. Bei einem Teil der Tiere wurde Verkalkung der Luftröhrenknorpel gefunden. Bei einzelnen Tieren fand Kalkablagerung und Knochengewebsbildung in den Gefäßwänden der weichen Hirnhäute und der Hoden statt (Abb. 1).

Zur Erforschung der Wirkung von unlöslichem *Radiochromphosphat* wurden 96 Ratten je 30 mg dieses Stoffes in 1 ml 5%-Glucoselösung intratracheal eingeführt. Die Aktivität der Lunge, in einigen Fällen auch anderer Organe, und die Strahlendosen wurden nach dem Tode der Tiere bestimmt. Die Hauptmasse des Stoffes (60—95%) wurde in der Lunge gefunden, höchstens 2—3% in der Leber; die Aktivität des Blutes und des Urins war äußerst gering.

In der Tabelle 2 sind die Größen der eingeführten Radioaktivität, der Mittelwert der in den Lungen gefundenen Aktivität in Prozenten zur

Tabelle 2. *Aktivität der Lungen und der Strahlendose bei intratrachealer Einführung von $CrP^{32}O_4$-Suspension bei weißen Ratten*

Menge der eingeführten Suspension mC	Anzahl der Tiere	Mittelwert der Lungenaktivität (in % zur eingeführten)	Spezifische Aktivität in mC/g	Dose in den ersten 24 Std (rep)	Lebensdauer (in Tagen)	Gesamte Dose während des Lebens (rep)
0,270	10	67	70±7	2900±2700	3—32	19000—46000
0,1	42	81,5	20±2	830±80	19—65	10300—18000
0,07	34	77	16±2	670±30	15—395	8300—16600
0,04	10	95	8,3±5,2	350±210	60—451	7400—4500

eingeführten, die mittleren Strahlendosen in 24 Std, die Todesfristen und die Grenzen der Strahlendosen, die die Lungen während des Lebens der Tiere erhielten, angeführt.

Bei einer Dose von 0,270 mC (die Strahlendose in den Lungen in 24 Std betrug 2700—2900 rep) starben viele Tiere im Verlauf der ersten 3 Tage unter Erscheinungen starker Abmagerung und Blutverdickung, nachdem sie eine Gesamtdose von 19000—46000 rep erhalten hatten. Bei der

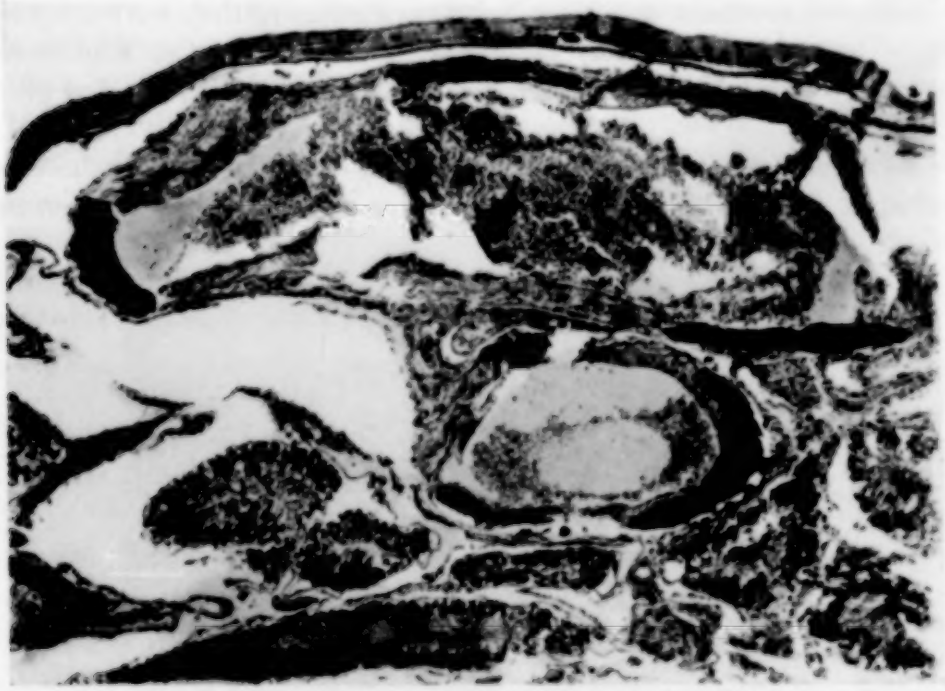

Abb. 1. $Na^{24}Cl$. Hoden. Knochengewebebildung in den Arterienwänden

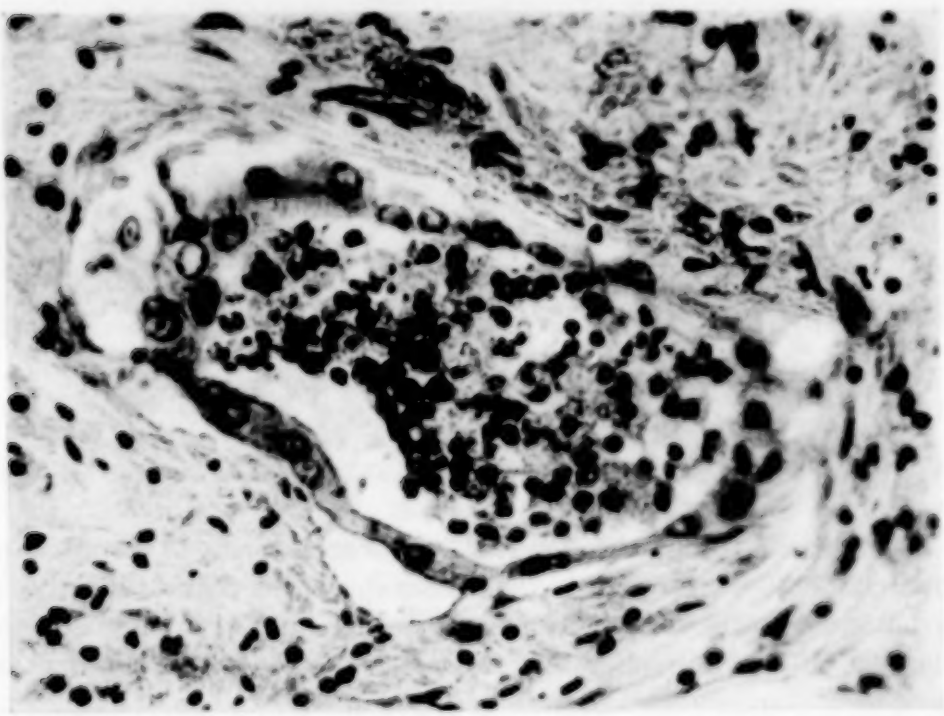

Abb. 2. $CrP_{32}O_4$. Lunge. Metaplasie des Bronchialschleimhautepithels in mehrschichtiges Plattenepithel (20 Tage)

histologischen Untersuchung der inneren Organe einer Ratte dieser Gruppe, die am 19. Tage starb, wurde folgendes in den Lungen gefunden: eitrige Bronchitis, stellenweise Metaplasie des Zylinderepithels der

Bronchenschleimhaut in mehrschichtiges Plattenepithel, schwach ausgeprägte bronchiale Sklerose, katarrhale Pneumonieherde, Anwesenheit von radioaktivem Stoff, der zum größten Teil freiliegt, zum Teil phagocytiert ist.

Bei einer 2,5—3mal kleineren Dose (0,07—0,1 mC) betrug die Strahlendose in 24 Std 670—830 rep. Die Tiere dieser Gruppe starben nach

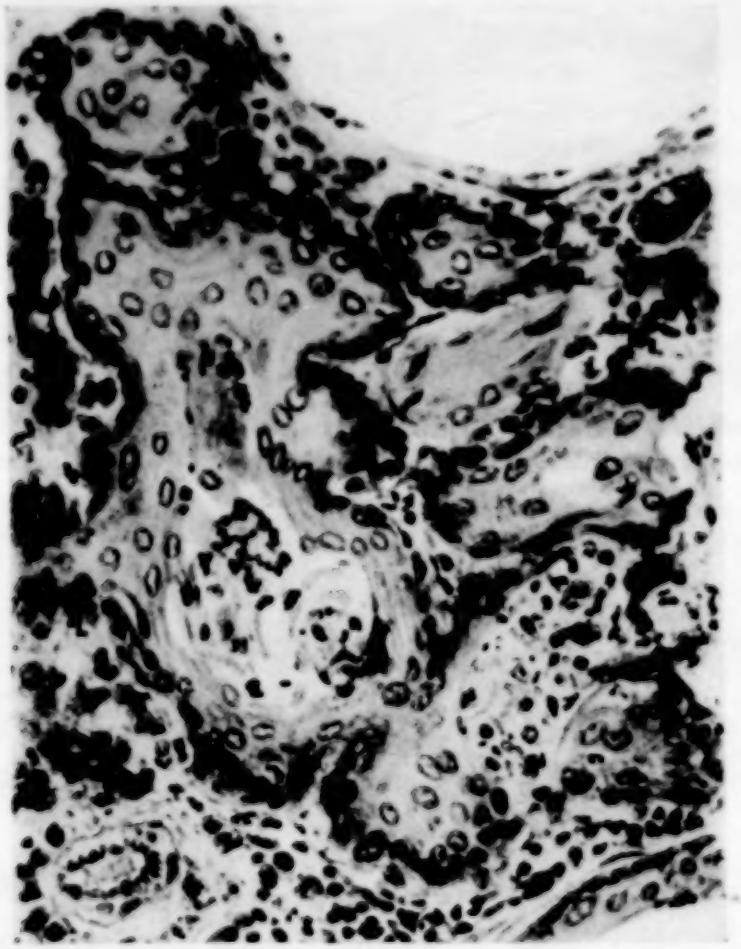

Abb. 3. $CrP^{32}O_4$. Lunge. Epitheliale Zellkomplexe, „Krebsperlen" bildend (58 Tage)

15 Tagen bis zu 3 Monaten (einzelne Tiere lebten bis zu 13 Monaten) und erhielten 8000—18000 rep. In den Lungen wurden stärker ausgeprägte Veränderungen der Gefäßwände gefunden als bei der Tiergruppe mit radioaktiven Natrium. Bei einigen Ratten (bei 6 von 40) lag eine ausgeprägte Metaplasie des Zylinderepithels der Bronchenschleimhaut in mehrschichtiges Plattenepithel mit Anaplasieerscheinungen und Auftreten von epithelialen Zellkomplexen, die schon präkanzerösen Zustand charakterisieren, vor (Abb. 3); bei einem Tier wurde am 193. Tag echtes blastomatoses Wachstum gefunden (Abb. 4). Von 3 Tieren, die 0,07 und 3 anderen, die 0,04 mC $CrP^{32}O_4$ erhielten, starb eines am 210. und die

anderen vom 275.—395. Tage, wobei Plattenepithelkrebse mit Verhornung mit Metastasen in der Pleura und in den regionalen Lymphknoten gefunden wurden (Abb. 5—7).

In Kontrollversuchen mit Einführung von *stabilem Chromphosphat* wurden keine derartigen Veränderungen des Epithels der Bronchialschleimhaut gefunden.

Zur Erforschung der Wirkung von *radioaktivem Gold* wurde Ratten je 1 mg Kolloidlösung des radioaktiven Goldes mit einem Goldgehalt von ungefähr 1 mg/ml intratracheal eingegeben.

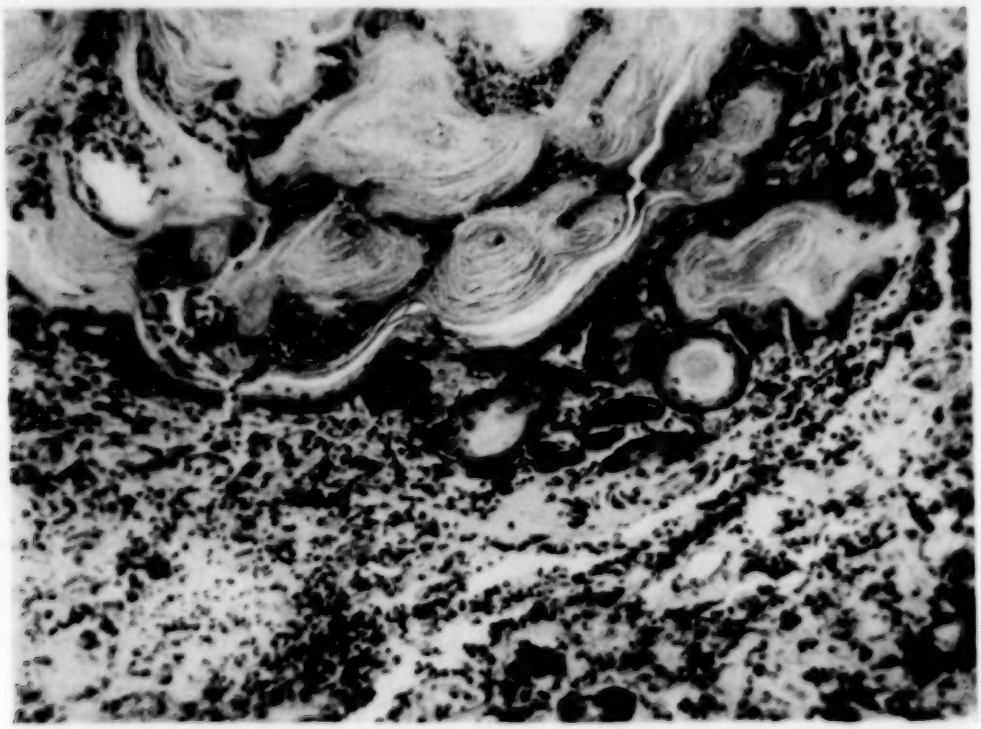

Abb. 4. $CrP^{32}O_4$. Lunge. Plattenepithelkrebs mit Verhornung (193 Tage)

20 min nach der Einführung wurde in den Lungen der Ratten bis zu 96% der eingebrachten Aktivität festgestellt. Im weiteren verminderte sich die Aktivität der Lungen neben dem radioaktiven Zerfall noch ungefähr um 2,5% (der eingeführten Menge) je 24 Std.

25 Ratten, die je 0,320 mC radioaktiven kolloidalen Goldes erhalten hatten, starben alle im Verlauf von 2,5 Monaten. Die erhaltene Strahlendose betrug im Mittel 3250—3500 rep in den ersten 24 Std, und während der ganzen Dauer des Isotopenlebens, die Ausscheidung aus den Lungen mitgerechnet, erreichte sie 9000—9700 rep. Die γ-Strahlendose übersteigt hierbei nicht 4% der β-Strahlendose und wird nicht in Betracht gezogen.

Der Größe der in den ersten 24 Std erhaltenen Dose nach kann man die 0,320 mC radioaktiven Goldes mit den 0,270 mC radioaktiven

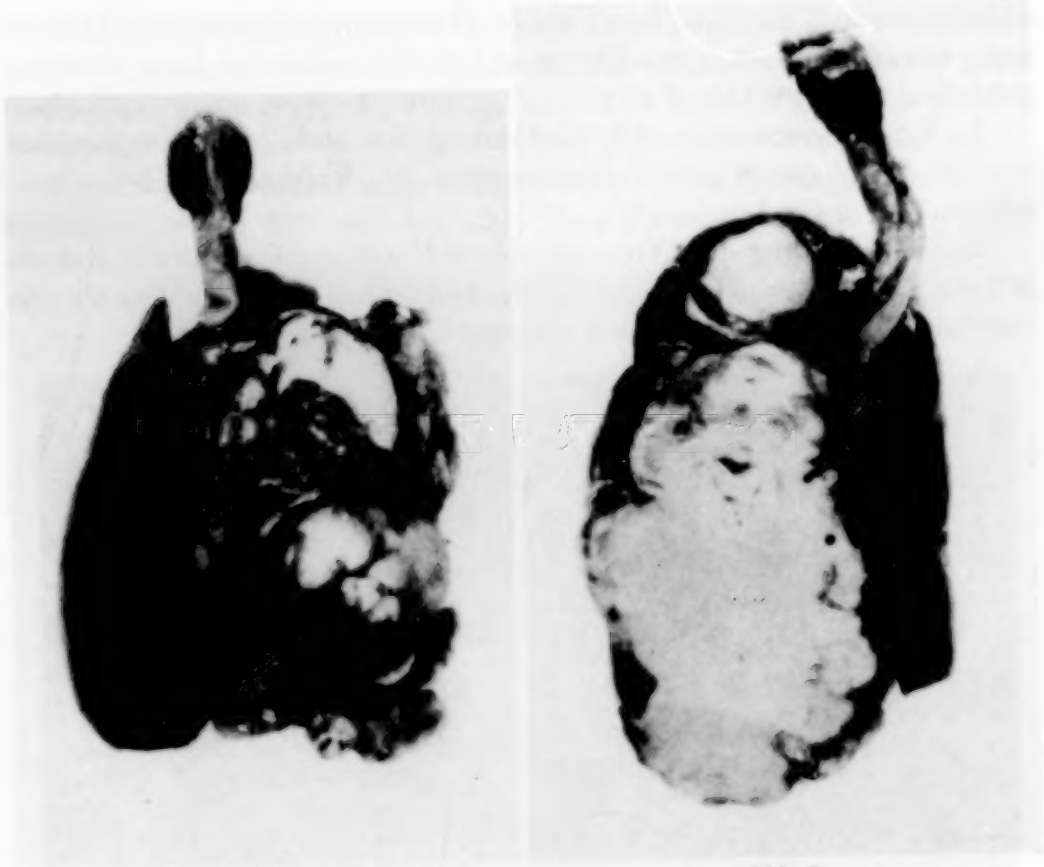

Abb. 5 Abb. 6

Abb. 5 u. 6. $CrI^{32}O_4$. Lunge. Plattenepithelkrebs der Lunge mit Verhornung und Metastasen in Pleura und regionären Lymphknoten (275—395 Tage)

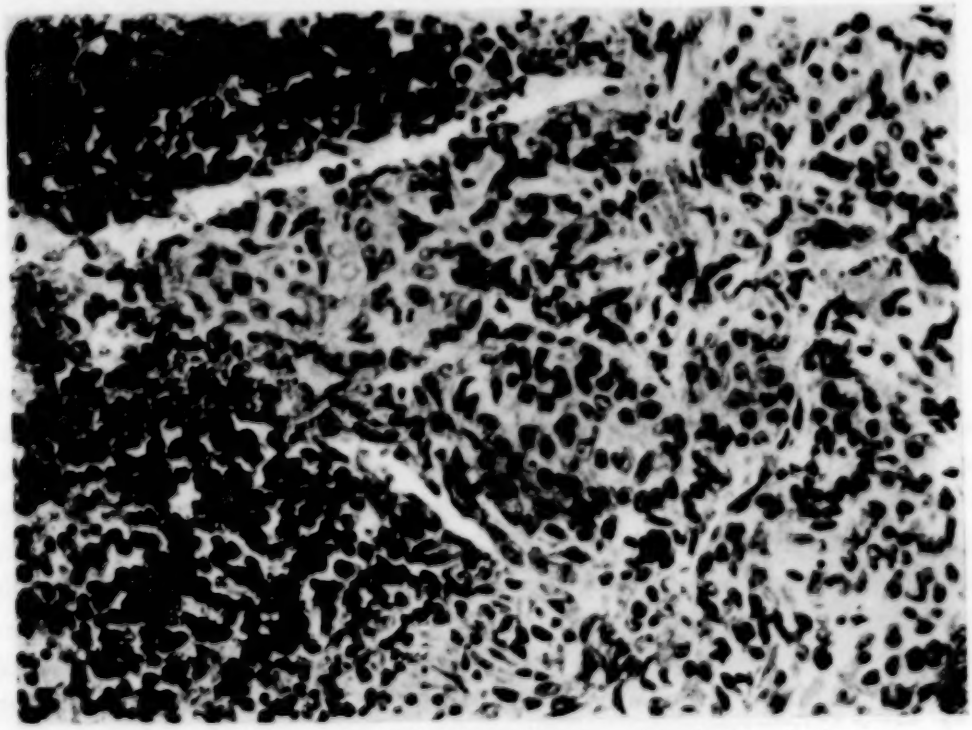

Abb. 7. $CrI^{32}O_4$. Bifurkationslymphknoten. Hornkrebsmetastasen

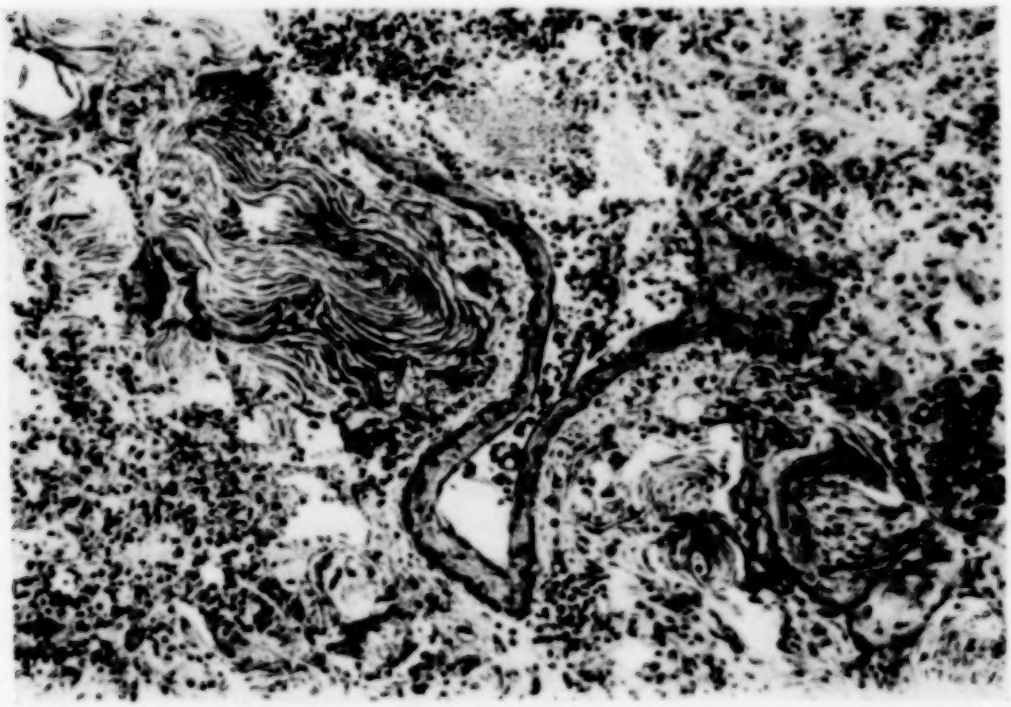

Abb. 8. Au^{198}. Lunge. Plattenepithelkrebsherde mit Verhornung (70 Tage)

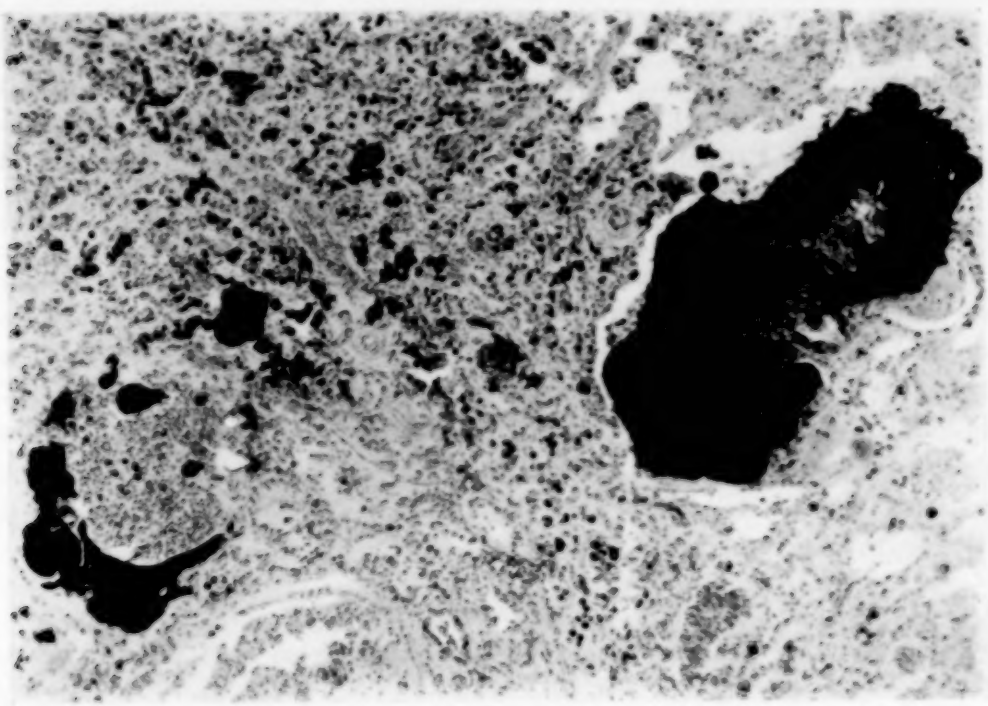

Abb. 9. $CrP^{32}O_4$. Bildung von Knochengewebe

Chromphosphats vergleichen. Den späteren Untergang der Tiere kann man mit der geringeren gesamten Strahlendose des Au^{198} erklären.

Bei der histologischen Untersuchung der Lungen von 12 weißen Ratten wurden bei 5 Erscheinungen einer diffusen, stellenweise destruktiven Bronchitis, Zerfaserung der Bronchien- und Gefäßwände, Herdblutungen

und Ödeme gefunden; bei 4 Tieren lag ausgeprägte Metaplasie des Zylinderepithels der Bronchialschleimhaut in mehrschichtiges Plattenepithel mit Bildung von epithelialen Zellkomplexen vor. Bei 3 Tieren wurden Plattenepithelkrebsherde mit Verhornung gefunden (Abb. 8).

Bei der histologischen Untersuchung anderer Organe der Tiere, die der Einwirkung von radioaktivem Natrium und Chromphosphat ausgesetzt worden waren, darunter des Knochenmarks, Rückenmarks und Gehirns, wurden keine groben pathologischen Veränderungen gefunden. Bei einigen Tieren, denen radioaktives Gold und Chromphosphat gegeben wurde (Abb. 9), fand man in den Lungen Knochengewebsbildung wie unter der Einwirkung von radioaktivem Natrium. Bei den Tieren mit dem radioaktiven Gold lagen degenerative Veränderungen in der Leber und in den Nieren und Verarmung der Milz an Lymphoidgewebe vor. Die Versuche mit radioaktivem Gold werden noch fortgesetzt.

Schlußfolgerungen

1. Bei der intratrachealen Einführung von radioaktivem unlöslichem Chromphosphat und kolloidalem Gold entstehen bei weißen Ratten Anaplasieerscheinungen von Seiten des Bronchialschleimhautepithels; bei einigen Tieren treten nach 2—6 Monaten Plattenpeithelkrebsherde mit Verhornung auf. Bei einzelnen Tieren, die radioaktives Chromphosphat erhalten haben, wurde nach 7—13 Monaten Lungenhornkrebs mit Metastasen in der Pleura und in den regionalen Lymphknoten gefunden. Bei der Einführung von radioaktivem Natrium wurden derartige Veränderungen in den Lungen innerhalb von 16—18 Monaten nicht gefunden.

2. Bei Einwirkung von radioaktiven Natriumchlorid, Chromphosphat und kolloidalem Gold werden Veränderungen der Gefäßwände, besonders in der Lunge, in Gestalt von Dystrophieerscheinungen und Permeabilitätsstörungen mit nachfolgender Entwicklung perivasculärer und peribronchialer Sklerose beobachtet. Bei einigen Tieren wurde Kalkablagerung in der Muskelschicht der Arterien der Lunge, der weichen Hirnhäute, der Hoden und Bildung von Knochengewebe in ihnen und im Bindegewebe der Lunge festgestellt.

Literatur

Bloom, W. de.: Histopathology of irradiation from external and internal sources. New York 1948. — Buchtojarowa, S. M., u. W. K. Lemberg: Spätfolgen nach Plutoniumschädigungen. In: Referate der Vorträge auf der Konferenz für Spätfolgen der Schädigungen durch ionisierende Radiation, S. 44—45. Moskau 1956. (Russisch.) — Burykina, L. N.: Die Wirkung des radioaktiven Rutheniumdioxyds auf den Organismus weißer Ratten bei intratrachealem Einführungsweg. In: Material der Toxikologie radioaktiver Stoffe, Teil 1, S. 102—105. Moskau 1957. (Russisch.) — Chamaide, L. L.: Geschwulstentwicklung am Ort der Einführung radioaktiver Stoffe. In: Referate der Vorträge auf der Konferenz für Spätfolgen

der Schädigungen durch ionisierende Radiation, S. 46—50. Moskau 1956. (Russisch.) — Engelstadt: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, IV. s. **63** (1947). — Gorisontow, P. D.: Problem der Pathogenese der akuten Strahlenkrankheit. Arch. f. Path. **17**, Nr 4, 3—14 (1956). — Hevesy, G.: Radioactiv indicators. New York 1948. — Hodge, H. S., W. F. Koss, J. F. Ginn, M. Falkenheim, E. Gravett, R. C. Fowler, S. Thomas, J. F. Bonner and G. Dessauer: The nature of the insoluble sodium of bone. The adsorption of sodium at forty degrees by bone, dentin, enamel and hydroxyapatite as shown by the radioactive isotope. J. of Biol. Chem. **148**, 321—331 (1943). — Krajewski, N. A.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Strahlenkrankheit. Moskau 1957. (Russisch.) — Kurlandskaja, E. B.: Einige Fragen der Toxikologie der radioaktiven Stoffe. In: Material der Toxikologie radioaktiver Stoffe, Teil I, S. 3—10. Moskau 1957. (Russisch.) — Lebedinski, A. W.: Die Reaktion des Herz-Gefäßsystems auf die Einwirkung ionisierender Radiation. Med. Radiol. **1**, Nr 1, 3—9 (1956). (Russisch.) — Meneely, G. R., S. H. Auerbach, C. C. Woodcock, R. C. Kory and P. F. Hahn: Transbronchial installation of radioactive gold colloid in the lung of the dog. Distribution, studies, survival and pathology. Amer. J. Med. Sci. **225**, 172—178 (1953). — Nowikowa, A. P.: Morphologische Veränderungen bei Tieren in späten Fristen nach der Einführung einiger radioaktiver Stoffe. In: Referate der Vorträge auf der Konferenz für Spätfolgen der Schädigungen durch ionisierende Radiation, S. 22—25. Moskau 1956. (Russisch.) — Sakutinski, D. I.: Einige Besonderheiten der Wirkung radioaktiver Stoffe auf den Organismus. Med. Radiol. **1**, Nr 1, 68—79 (1956). — Spätfolgen der Schädigungen durch ionisierende Radiation. In: Referate der Vorträge auf der Konferenz für Spätfolgen der Schädigungen durch ionisierende Radiation, S. 3—6. Moskau 1956. (Russisch.) — Strelin, G. S.: Über einige Gesetzmäßigkeiten der biologischen Wirkung ionisierender Strahlungen. Med. Radiol. **1**, Nr 1, 27—34 (1956). (Russisch.) — Strelzowa, W. N., u. Ju. I. Moskalew: Spätfolgen einmaliger und chronischer Zufuhr radioaktiver Isotope (Ce^{144}, Ru^{106}, $Sr^{89, 90}$) und Gemische von β-Strahlern durch den Magen-Darm-Trakt. In: Referate der Vorträge auf der Konferenz für Spätfolgen der Schädigungen durch ionisierende Radiation, S. 41—43. Moskau 1956. (Russisch.) — Tarussow, B. N.: Grundlagen der biologischen Wirkung der radioaktiven Strahlungen. Moskau 1954. (Russisch.)

Dr. T. A. Kotschetkowa und G. Awrunina,
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten der Akademie der medizinischen Wissenschaften Moskau, Obuchstr. 14 (UdSSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 34—44 (1957)

Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung (Leiter: Prof. P. P. Dwischkow) des Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten der Akademie der medizinischen Wissenschaften (Direktor: Ordentliches Mitglied der Akademie der medizinischen Wissenschaften der UdSSR Prof. A. A. Letawet), Moskau

Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Großhirnrinde unter der Einwirkung von einigen Industriegiften

Von

M. S. Tolgskaja

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Juli 1957)

Das Nervengewebe zeichnet sich durch gut ausgeprägte morphologische Organisation seiner Verbindungen aus.

Verschiedene Formen der Koppelung der Neuronen verwirklichen alle mannigfältige zeitliche Verbindungen. Die interneuronalen Verbindungen der Rinde erreichen im Gehirn des Menschen außerordentlich hohe Differenzierung und Kompliziertheit. Nach den Angaben von Sarkissow und Polakow verteilen die 3 Systeme — afferentes, efferentes und zwischengeschaltetes — in ihrem engen Zusammenwirken die Ströme der Nervenimpulse in der Hirnrinde und stellen die materielle Grundlage jenes Teiles des Reflexbogens dar, der nach Setschenow besonders kompliziert ist und sich in der Rinde schließt. Die Übertragung der Nervenimpulse von einem Neuron zum anderen ist nur durch die terminalen Axonsverästelungen eines Neurons auf die Dendriten oder den Körper des anderen möglich.

Im Jahre 1896 erforschte Bechterew die Verbindungen zwischen den Neuronen. Später untersuchten Sarkissow, Polakow, Lawrentjew und Dolgo-Saburow die Kontaktapparate, die die Neuronen untereinander verbinden und die feinste Gebilde darstellen, deren spezielle Funktion entweder in Aufnahme von Nervenimpulsen oder in ihrer Übertragung auf andere Neurone besteht.

Zwischen den Neuronen gibt es 2 Typen von Kontaktapparaten: 1. *axonale* oder *übertragende* — in Gestalt von Knöpfchen oder Druckknöpfen auf den Axonenden, 2. *dendrale* oder *aufnehmende* — in Gestalt von dornartigen Anhängseln oder seitlichen Protoplasmaauswüchsen an den Dentriten.

Gleichzeitig gibt es 2 Typen von interneuronalen Verbindungen: 1. *axosomatische* — direkte, terminale Verbindungen, wenn die Endverästelungen des Axons eines Neurons den Körper eines anderen umflechten und auf diesem die oben angeführten Knöpfchen und Druckknöpfe bilden. 2. *axodendrale*, tangentiale oder kollaterale Verbindungen sind Verbindungen feinster Axonsverästelungen mit Dendritenverästelungen. Der Kontakt kommt mittels besonderer Gebilde auf den Dendriten der Neuronen, kleiner dornartiger Protoplasmaauswüchse, zustande.

Im Zusammenhang mit der hohen Entwicklung der Assoziationsverbindungen sind die indirekten axodendralen Verbindungen in der

Rinde von größter Bedeutung. Diese Form der Verbindung stellt einen feinen Mechanismus dar, der den Funktionszustand vieler Neuronen, je nach Veränderungen im Funktionzsustand eines einzelnen Neurons, reguliert und verändert.

Diese Arbeit ist den axodendralen Verbindungen und ihren Kontaktapparaten, den dornartigen Protoplasmaauswüchsen an den Dendriten der Neurone, gewidmet (Abb. 1).

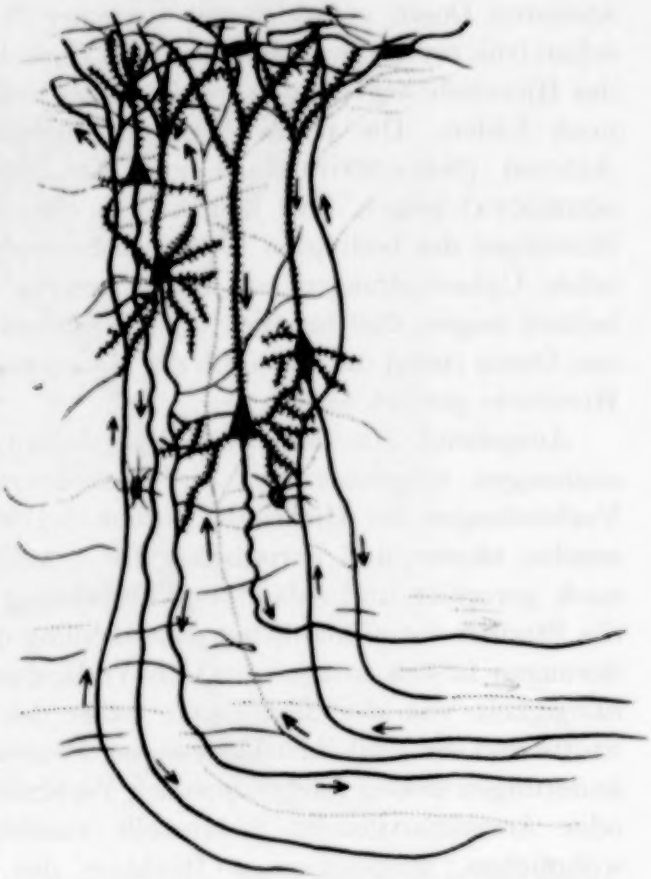

Abb. 1. Schema der axodendralen Verbindungen in der Großhirnrinde (nach CAJAL)

GOLGI und CAJAL waren die ersten, die Dornen oder seitliche Protoplasmaauswüchse oder dornartige Anhängsel an den Dendriten der Nervenzellen bemerkt haben. In dem Zeitraum von 1896—1904 haben MISLAWSKI, SUCHANOW, RYBAKOW und STEFANOWSKAJA ausführlich die Struktur der dornartigen Protoplasmaauswüchse an den Dendriten der Nervenzellen beschrieben. Später kamen DOGEL und BETHE zum Schlusse, daß die dornartigen Protoplasmaauswüchse auf den Dendriten der Nervenzellen das künstliche Produkt der Bearbeitung vorstellen; leider wurde die Forschung auf diesem Gebiete für lange Zeit unterbrochen.

SARKISSOW, POLAKOW und SURABASCHWILI haben die Forschung der Struktur der dornartigen Protoplasmaauswüchse wieder fortgesetzt und festgestellt, daß es nicht Artefakte seien, sondern daß sie zu den hoch entwickelten Nerventeilen gehören und den receptorischen Aufnahmeapparat der Hirnrinde vorstellen. STEFANOWSKAJA, SUCHANOW, RYBAKOW, SARKISSOW, POLAKOW, SURABASCHWILI, DEMOOR, LUGARO und RENAUT untersuchten die Veränderungen der Dornen an den Nervenzellendendriten unter der Einwirkung verschiedener Eingriffe und schädlicher Agentien, wie: Exstirpation der Schilddrüse, Carotisligatur, Vergiftung durch Alkohol, Äther, Morphium, Chloralhydrat, Sulfonal, Tuberkulin und Leuchtgas, Hunger, Tollwut, Urämie und fanden, daß sich die dornartigen Auswüchse auf den Dendriten dabei gleichartig verändern: Die dornartigen Auswüchse werden verdickt, deformiert und verschwinden, die Dendriten aber schwellen unregelmäßig, rosenkranzartig an. Diese Erscheinung hat STEFANOWSKAJA „perlenartige Anschwellungen" der Dendriten, SUCHANOW und RYBAKOW aber ihre „varicöse Atrophie" genannt. Die Autoren erklären diese Erscheinung verschieden. Die einen

halten sie für eine Reizreaktion des Protoplasmas auf schädliche Agentien (Demoor), die anderen für einen Ausdruck des Ruhe- oder Ermüdungszustandes der Zelle (Stefanowskaja), die dritten erklären diese Erscheinung mit einem destruktiven pathologischen Prozeß, der mit der Störung der vasculären Ernährung der Zelle zusammenhängt (Rybakow, Suchanow), die vierten mit der Plastizität des hochdifferenzierten Receptorenteils der Großhirnrinde (Sarkissow, Polakow, Surabaschwili).

Durch unsere früheren Untersuchungen wurde festgestellt, daß die kleinsten Dosen verschiedener toxischer Stoffe (Bleitetraäthyl, Anilin) schon früh reversible morphologische Veränderungen in den Nervenzellen der Hirnrinde hervorrufen, wo klinische Erscheinungen der Intoxikation noch fehlen. Die physiologischen Untersuchungen einer Reihe von Autoren (Schachnowskaja und Kulagina, Resnikowa und Gorschelewa) zeigen, daß kleine Blei- oder Anilindosen in erster Linie Störungen der bedingten Reflexe hervorrufen. Die klinisch-physiologischen Untersuchungen von Drogitschina und Ochnjanskaja an Arbeitern zeigen, daß bei Blei- oder Bleitetraäthylintoxikationen mit kleinen Dosen zuerst die Dynamik der Hemmungs-Erregungs-Prozesse in der Hirnrinde gestört wird.

Ausgehend von dem oben Dargelegten, haben wir unsere Untersuchungen vorgenommen. Die Veränderungen in den axodendralen Verbindungen der Hirnrinde wurden bei 50 weißen Ratten bei beginnender, akuter, und chronischer Blei-, Anilin- und Arsen-Intoxikation nach peroraler und subcutaner Einführung untersucht; dabei wurden die Stadien der allmählichen Entwicklung der morphologischen Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Hirnrinde in Abhängigkeit von der Menge und Dauer der Einwirkung der toxischen Stoffe und die Umkehrbarkeit dieser Prozesse untersucht. Da die Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen, die bei Blei-, Anilin- oder Arsenintoxikation festgestellt wurden, als Äußerung einer gewöhnlichen, unspezifischen Reaktion des Nervensystems gleichartig sind, wird die Darlegung der Resultate zusammenfassend erfolgen.

Zum Studium der normalen Struktur der interneuronalen Verbindungen der Hirnrinde wurde das Gehirn von 10 gesunden Kontrollratten untersucht, die für die experimentelle Intoxikation ausgesucht und mittels Dekapitation getötet wurden. Die Hirnrindenteilchen wurden nach Golgi mit Silber imprägniert.

Bei der Betrachtung des Pyramidenneurons unter starker Vergrößerung ist leicht zu erkennen, daß seine Spitzen- und Basaldendrite mit dornartigen Protoplasmaauswüchsen übersät sind, die senkrecht zur Längsachse des Dendriten liegen (Abb. 2). Besonders viel Dornen befinden sich auf den Spitzendendriten, die in die oberen, phylogenetisch jungen Assoziationsschichten der Hirnrinde langen. Unter dem Immersionssystem haben die dornartigen Protoplasmaauswüchse eine Birnen-

form (Abb. 3) oder manchmal die Gestalt von Knöpfen auf dünnen Stielen (Abb. 4).

Zur Festlegung der anfänglichen Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Hirnrinde bekamen 11 Tiere peroral sehr kleine Dosen Bleiacetat (0,008—0,04 g/kg) oder subcutan kleine Dosen Anilin (0,3—0,5 g/kg) oder kleine Dosen Arsen (0,0004—0,0012 g/kg); die Ver-

Abb. 2. Das efferente Neuron der Großhirnrinde der gesunden Kontrollratte. Die Spitzen- und Basaldendrite sind mit feinen Dornen bedeckt (Golgi)

suchsdauer betrug 60 Tage. Alle Tiere waren klinisch gesund, im Blute gab es keine basophil getüpfelte Erythrocyten oder Heinzsche Körperchen. Die Tiere wurden durch Dekapitation getötet.

Die Untersuchung des nach Golgi bearbeiteten Gehirns zeigte folgendes: Unter den Nervenzellen der 2. und 3. Rindenschichten werden einzelne, hauptsächlich pyramidale und spindelförmige Neuronen angetroffen, deren zur Rindenoberfläche langende Spitzendendriten an den Enden unregelmäßige kugelförmige Verdickungen oder Aufblähungen enthalten (Abb. 5). Es ist eine Deformierung und Verringerung der Zahl, stellenweise sogar völliges Verschwinden der Dornen festzustellen (Abb.6). Der Prozeß ist deutlich schwächer ausgeprägt in der Richtung zum Zell-

körper hin. Bei Färbung nach Nissl wurden unter den Nervenzellen der 2. und 3. Rindenschicht einzelne mit aufgeblähtem körnigem Protoplasma gefunden. Dieser Typ der Zellveränderungen ist von reversiblem Charakter und stellt die frühe, unspezifische Reaktion der Zellen auf verschiedene schädliche Momente dar.

Bei 2 Ratten dieser Gruppe, die am 30. und 40. Tage nach Aussetzen der Vergiftung getötet wurden, konnte man keine Veränderungen

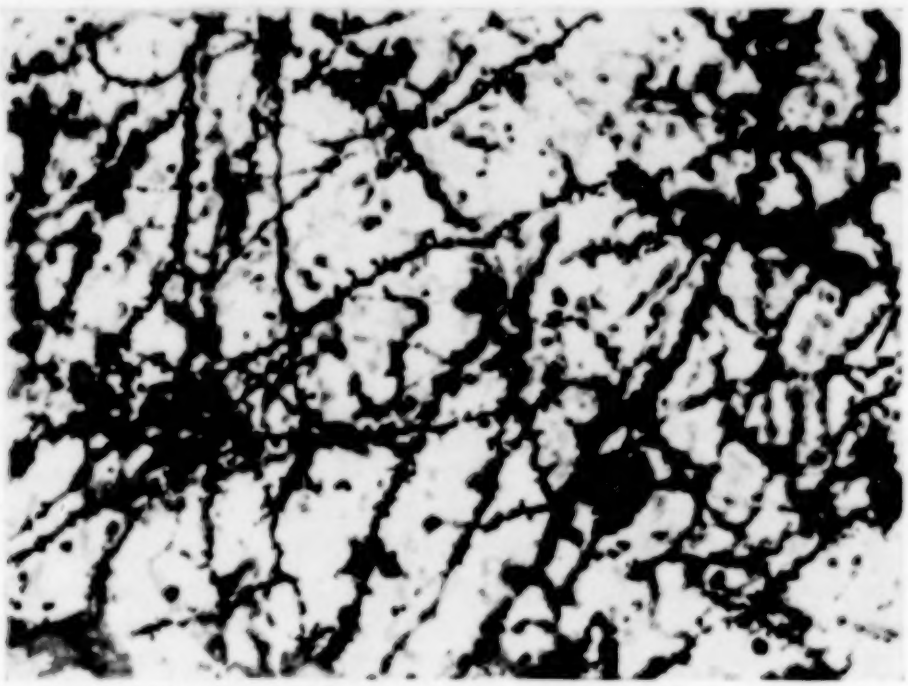

Abb. 3. Die Verflechtungen der Dendriten in den oberen Schichten der Hirnrinde der gesunden Kontrollratte. Die zahlreichen Dornen auf den Dendriten haben eine birnartige Gestalt oder die Form von Knöpfen auf dünnen Stielen (Golgi)

finden. Folglich sind die oben beschriebenen Dendritenveränderungen reversibel und charakterisieren die Äußerung der Reaktivität und Plastizität des Nervensystems. Bei den Tieren der Kontrollgruppe wurden derartige Veränderungen nicht gefunden.

Die beschriebenen Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Hirnrindenzellen können als Erklärung für die Störungen der bedingt-reflektorischen Tätigkeit dienen, die von Kulagina, Schachnowskaja, Resnikow und Gorschelewa bei Ratten nach der Intoxikation durch ähnliche Dosen Blei und Bleitetraäthyl festgestellt wurden. Die Störungen in der bedingt-reflektorischen Tätigkeit verschwanden 30—40 Tage nach Aussetzen der Intoxikation.

Als Ergänzung zu dieser Tiergruppe wurde die folgende Untersuchung angestellt: 7 weiße Ratten wurden täglicher Inhalationsvergiftung in der Kammer mit Methylenchlorid bei einer Konzentration von 0,2—0,3 mg/Liter Luft ausgesetzt. Die Versuche dauerten bis zu

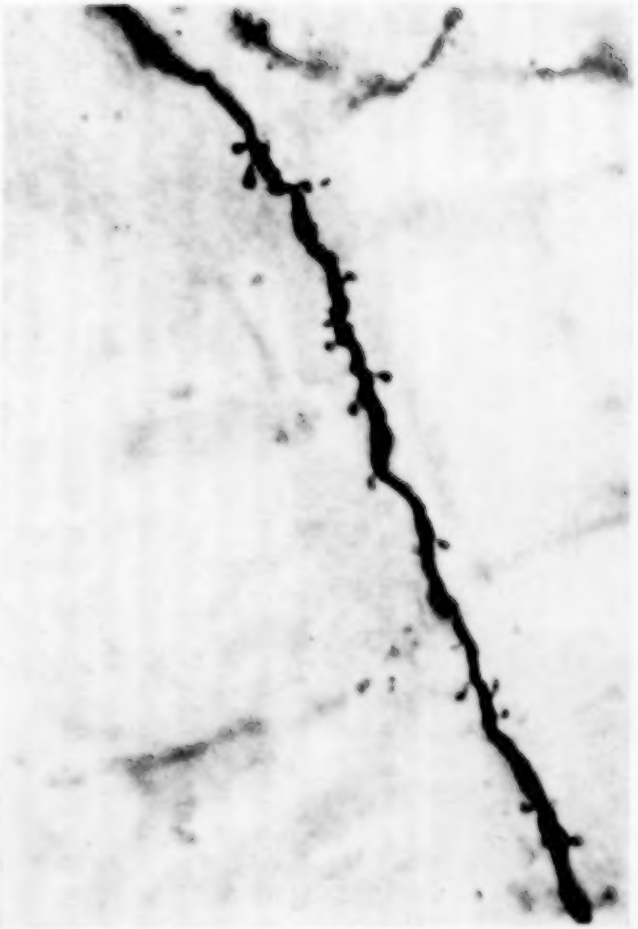

Abb. 4. Der Spitzendendrit des afferenten Neurons aus der Hirnrinde der Kontrollratte bei Immersionsvergrößerung. Die Dornen auf dem Dendriten haben die Gestalt von Knöpfen auf dünnen Stielen (GOLGI)

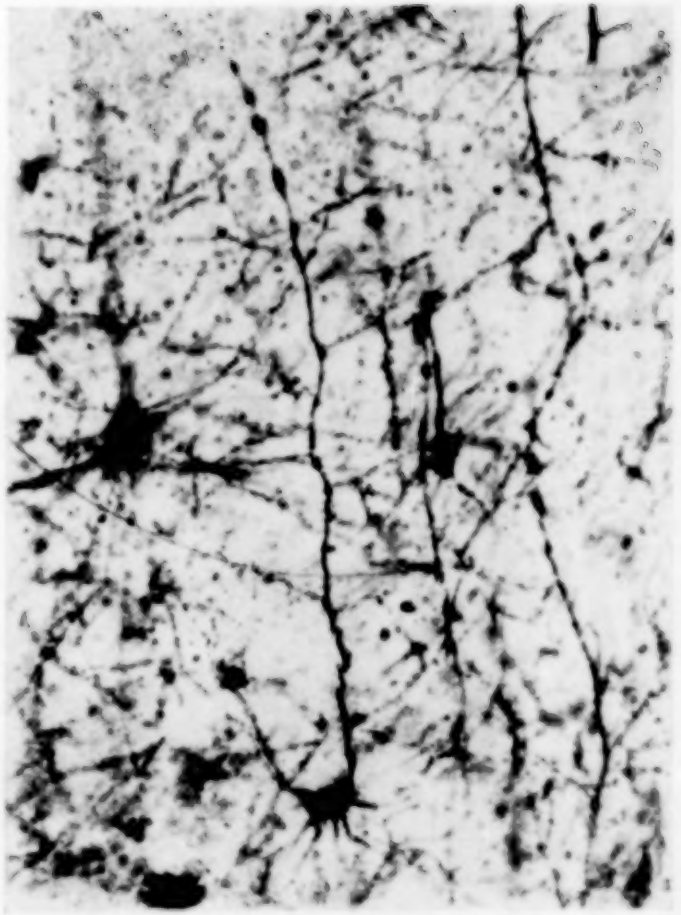

Abb. 5. Rosenkranzartige Verdickungen am Ende des Spitzendendrits eines effektorischen Neurons der Rinde. Mit Verschwinden der Dornen näher zum Zellkörper hin sind die Konturen des Dendriten regelmäßiger und die Dornen erhalten (GOLGI)

3 Monaten. Die Tiere wurden durch Dekapitation bei völligem Fehlen klinischer Symptome der Intoxikation getötet. Während des Versuchs wurden bei den Tieren früher ausgearbeitete bedingte Reflexe untersucht. In jedem Versuch wurden Störungen beobachtet, die sich in Enthemmung der Differenzierung, Auftreten von Phasenzuständen und Ausfall einzelner Reaktionen auf positive Reize ausdrückten.

Abb. 6. Kugelförmige und rosenkranzartige Verdickungen auf dem Spitzendendriten des effektorischen Neurons der Großhirnrinde. Völliges Verschwinden der Dornen (Golgi). Bleiintoxikation

Die morphologische Untersuchung des nach Golgi bearbeiteten Gehirns zeigte, daß unter den Neuronen der 3.—5. Schichten einzelne (hauptsächlich pyramidale) auftreten, deren Spitzendendrite spindelförmige oder kugelartige Verdickungen und Aufblähungen enthielten; es zeigte sich vollständiges Verschwinden der Dornen.

Bei 2 Ratten dieser Gruppe, die am 30. und 60. Tage nach dem Aussetzen der Vergiftung und nach vollständiger Wiederherstellung der bedingt-reflektorischen Tätigkeit getötet wurden, konnten keine derartigen Veränderungen gefunden werden. Alle Neurondendrite der Hirnrinde hatten regelmäßige Konturen und besaßen eine große Anzahl von

Dornen. Folglich sind die oben erwähnten Dendritenveränderungen reversibel und sind Äußerung der Reaktivität des Nervensystems.

Bei chronischer Intoxikation durch kohlensaures Blei, Anilin oder arsensaures Natrium, die peroral oder subcutan in den gleichen wie in der vorhergehenden Gruppe, aber allmählich größer werdenden Dosen eingeführt wurden, dauerten die Versuche von 1 bis zu 5 Monaten, und die Tiere (11) wurden zu verschiedenem Zeitpunkt bei klaren klinischen Äußerungen der Intoxikation getötet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des nach Golgi bearbeiteten Gehirns wurden stärkere Veränderungen in den Dendriten der Nervenzellen der Hirnrinde gefunden. Es wurden Pyramidenzellen angetroffen, bei denen alle in die Rindenoberflächenschichten gehenden Spitzen- und Basaldendrite varicös und rosenkranzartig verdickt waren und stellenweise große kugelförmige Aufblähungen besaßen (Abb. 7).

Abb. 7. Kugelförmige und rosenkranzartige Verdikkungen auf den Spitzendendriten des effektorischen Neurons der Rinde. Näher zum Zellkörper hin sind Konturen des Dendriten regelmäßig und die Dornen erhalten. Arsenintoxikation (Golgi)

Manchmal konnte man Neurone antreffen, deren Spitzendendrite in Fragmente zerfallen waren und die Gestalt von schwarzen nebeneinanderliegenden Punkten hatten, die nicht durch Protoplasmastränge verbunden waren. In diesen Fällen war der Neuronkörper deformiert (Abb. 8).

Bei Färbung nach Nissl wurde Anschwellung und Aufhellung des Protoplasmas einiger Hirnrindenzellen und Auftreten von Vacuolisierung gefunden. Mitunter wurden Erscheinungen der Kariocytolyse angetroffen. Der Prozeß hatte einen deutlich herdartigen Charakter, und neben den geschädigten Neuronen konnte man immer morphologisch unveränderte Neuronengruppen finden. Die Spitzendendrite der Pyramiden-

zellen der oberen, phylogenetisch jungen Rindenschichten waren stärker geschädigt, jedoch bei Anwachsen der Intoxikation verbreitete sich der Prozeß allmählich auch auf die tiefer gelegenen Rindenschichten.

Die akute Intoxikation der Tiere durch subcutane Einführung von 0,03 g/kg Bleiacetat, 6,0 g/kg Anilin oder 0,0012 g/kg arsensaurem Natrium ergab eine Lebensdauer der Tiere von 7—12 Tagen und schwere klinische Intoxikationserscheinungen; die Untersuchung des nach Golgi bearbeiteten Gehirns zeigte bedeutende Veränderungen der Dendriten der oberen Rindschichten.

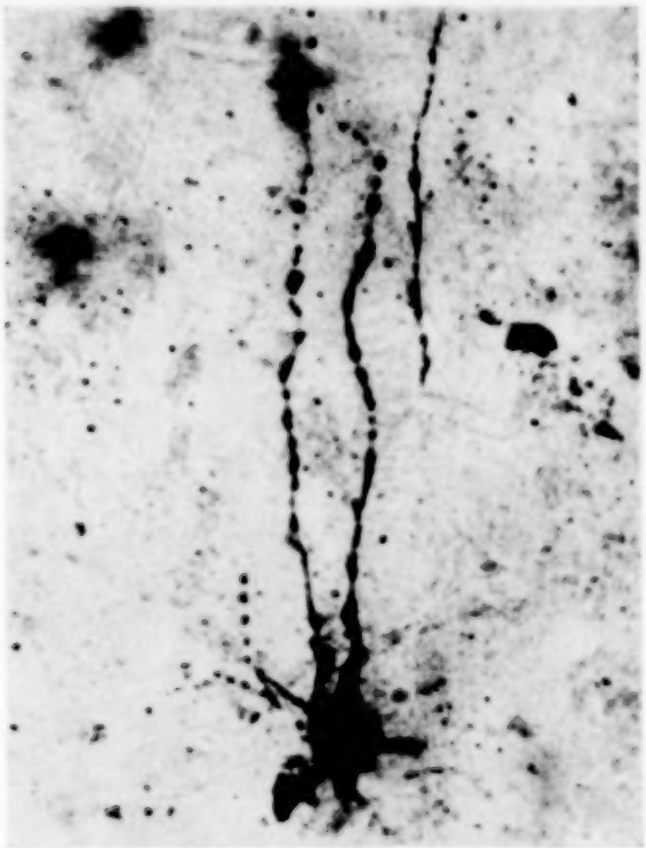

Abb. 8. Zerfall der Dendriten eines Rindenneurons in Fragmente. Anilinintoxikation (Golgi)

Die Dendrite vieler Neuronen befinden sich im Zustand varicöser Anschwellung und haben die Gestalt von Rosenkränzen, die dornartigen Protoplasmaauswüchse fehlen (Abb. 9). Der Prozeß ist mehr verbreitet als bei chronischer Intoxikation, d. h. es ist eine größere Anzahl von Neuronen ergriffen, jedoch sind die Veränderungen der einzelnen Neuronen nicht so stark ausgeprägt. Bei der Färbung des Gehirns nach Nissl wurde akute Anschwellung des Protoplasmas vieler Neuronen der Rinde mit Auflösung der tigroiden Substanz und Auftreten kleiner einzelner Vacuolen gefunden.

Infolge der hohen Empfindlichkeit der feinen Gebilde in der Hirnrinde, die zur Verknüpfung zwischen den einzelnen Neuronen dienen, entstehen anscheinend, als Antwort auf die geringe Reizung durch verschiedene toxische Stoffe, anfangs funktionelle, reversible, morphologisch dokumentierte Veränderungen. Bei langdauernder Intoxikation wachsen diese funktionellen reversiblen Veränderungen an. Die Schädigung verstärkt sich, und es entsteht ein destruktiver Prozeß, der, eine immer größere Anzahl von Dendriten ergreifend, sich auf den Körper der Zelle verbreitet; dabei stirbt die Zelle häufig ab. Es entstehen wahrscheinlich gleichzeitig mit den obenerwähnten Veränderungen in den Dendriten

gewisse biochemische Veränderungen im Körper der Neuronen, die aber durch gewöhnliche morphologische Untersuchungen sich noch nicht feststellen lassen. Somit stellt die varicöse, rosenkranzförmige Anschwellung der Dendriten die morphologische Anfangsäußerung von funktionellen reversiblen Zuständen dar, die bei weiterer Intoxikation in irreversible Veränderungen übergehen.

Das ist eine Äußerung der Reaktivität und der Plastizität der Hirnrinde, die bei andauernder Einwirkung des schädlichen Agens in einen pathologischen Prozeß übergeht.

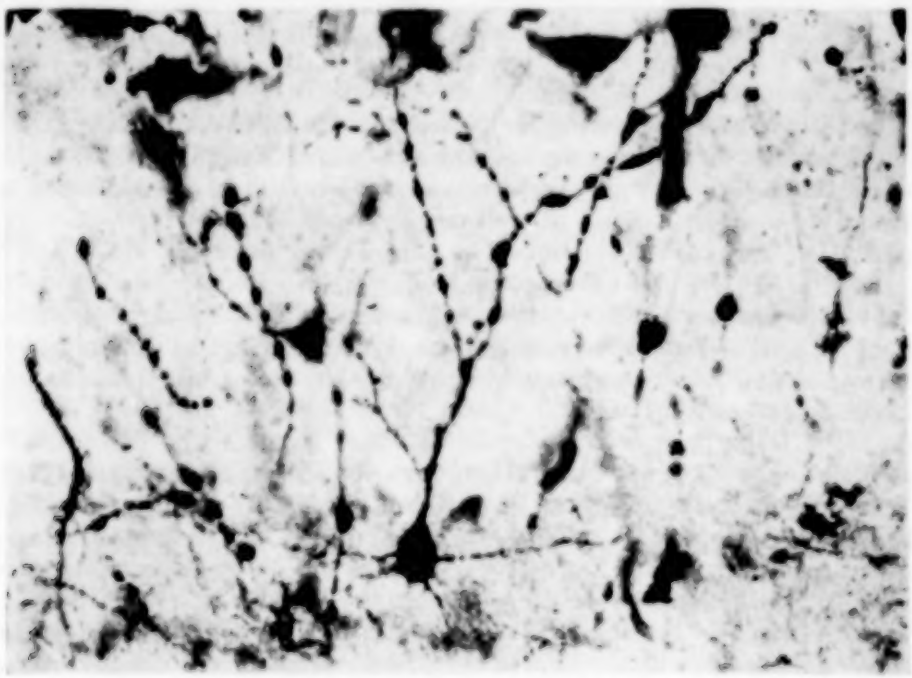

Abb. 9. Rosenkranzartige Deformierung der Dendriten vieler Neurone der Großhirnrinde. Bleiintoxikation. (Golgi)

Das Gesagte wird klar, wenn wir uns an die Worte von I. P. Pawlow erinnern: „Eine funktionelle Erkrankung, die sehr lange dauert, wird zur organischen, d. h. wird so grob, daß in der Zellstruktur dieses kranken Punktes ständig sichtbare Veränderungen eintreten."

Literatur

Bethe, A.: Die Beweise für die leitende Funktion der Neurofibrillen. Anat. Anz. **37** (1910). — Bielschowsky, M.: In: Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 4, Teil 1. Berlin 1928. — Bielschowsky, M., u. K. Brodmann: Zur feineren Histologie und Histopathologie der Großhirnrinde. J. Psychol. u. Neur. **5**, 173—200 (1905). — Bodian, D.: Cytological aspects of synaptic function. Physiologic. Rev. **22**, 146—169 (1942). — Chang, H. T.: Cortical response to activity of callosal neurons. J. of Neurophysiol. **16**, 117—131 (1953). — Demoor, J.: Le mécanisme et la signification de l'état moniliforme des neurones. Ann. Soc. roy. Sci. méd. et natur. Brux. **7**, 205—250 (1898). — Dolgo-Saburow,

B. A.: Die Neuronentheorie — die Grundlage der modernen Vorstellungen über Bau und Funktion des Nervensystems. Leningrad 1956. — Drogitschina, E. A., L. G. Ochnjanskaja, D. A. Ginsburg, E. A. Mumshu u. a.: Veränderungen der Funktion der Großhirnrinde in den Frühstadien der Blei- und Quecksilbereinwirkung auf den Organismus. In: Schriften der Akademie der medizinischen Wissenschaften, Bd. 31, Klinik und Pathologie der Berufsneurointoxikationen, S. 9—27. Moskau 1954. — Forbes, A.: Problems of synaptic function. J. of Neurophysiol. **2**, 465—472 (1939). — Golgi, C.: Untersuchungen über den feineren Bau des zentralen und peripherischen Nervensystems. Jena 1894. — Kulagina, N. K., u. F. B. Schachnowskaja: Die Bedeutung des funktionellen Zustandes des Nervensystems für den Verlauf der Bleiintoxikation. Pharmakol. u. Toxikol. **16**, Nr 4, 51—57 (1953). (Russisch.) — Lorento, No. R. de: Architectonics and structure of the cerebral cortex. In: J. E. Fulton, Physiology of the nervous system. New York 1839. — Pawlow, I. P.: Pawlows Mittwochen, Bd. 2. Moskau u. Leningrad: Verlag der Akademie der Wissenschaften der UdSSR 1949. — Polakow, G. I.: Über die Strukturmechanismen der Zwischenneuronalen Verbindungen in der Großhirnrinde des Menschen. Arch. Anat., Histol. u. Embriol. **32**, Nr 2, 15—19 (1955). (Russisch.) — Über die Verhältnisse der Grundtypen der Neuronen in der Großhirnrinde des Menschen. Z. höhere Nerventätigkeit **6**, 469—478 (1956). (Russisch.) — Renaut: Le neurone et la mémoire cellulaire. Rev. sci. Paris IV. s. **12**, 321—332 (1899). — Rybakow, F. E.: Untersuchungsergebnisse zur Lehre über die Bleilähmungen. Moskau 1899. — Sarkissow, S. A.: Einige Eigentümlichkeiten im Bau der neuronalen Verbindungen der Großhirnrinde. Moskau 1948. — Schadewald, M.: Transcynaptic effect of neonatal axon section on bouton appearance about somatic motor cells. J. Comp. Neur. **77**, 739—746 (1942). — Stefanowskaja, M.: Sur le mode d'articulation entre les neurones cérébraux. C. r. Soc. Biol., Paris X. s. **4**, 969 (1897). — Suchanow, S. A.: Beitrag zur Frage des rosenkranzartigen Zustandes der Protoplasmaauswüchse der Nervenzellen der Großhirnrinde. Diss. Moskau 1899. — Tolgskaja, M. S.: Zu pathologisch-morphologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei verschiedenen Neurointoxikationen. In: Die Ergebnisse der Morphologentagung in Kuibyschew, S. 110—122. 1951. Moskau 1952. — Morphologische Veränderungen im Zentralnervensystem bei einigen Berufsneurointoxikationen. In Schriften der Akademie der medizinischen Wissenschaften UdSSR, Bd. 31, Klinik und Pathologie der Berufsneurointoxikationen, S. 141—161. Moskau 1954. — Morphologische Veränderungen im Zentralnervensystem bei verschiedenen Berufsneurointoxikationen. In Ergebnisse der Allunion-Morphologenkonferenz, S. 347—350. Moskau 1956.

Dr. M. S. Tolgskaja,
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten
der Akademie der medizinischen Wissenschaften Moskau, Obuchstr. 14 (UdSSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 45—52 (1957)

Les dangers du perchloréthylène

par

M. Lob, Lausanne

(Eingegangen am 7. August 1957)

Le perchloréthylène (per) ou tétrachloréthylène $\begin{matrix}Cl\\Cl\end{matrix}\!>\!C\!=\!C\!<\!\begin{matrix}Cl\\Cl\end{matrix}$ passe pour être l'un des moins toxiques parmi les solvants appartenant à la série des hydrocarbures chlorés; c'est d'ailleurs la raison pour laquelle de nombreux auteurs (Browning, Dérobert, Hamilton and Johnstone, Fühner, Lamson et coll., Möschlin, Simonin, Weber etc.) le recommandent comme produit de remplacement du trichloréthylène (tri).

Ayant récemment réuni une dizaine de cas d'intoxication par le per, il nous a paru utile de les publier et de reprendre la question de ses dangers.

Ce solvant, moins volatil sans doute que le tri, est-il réellement aussi peu toxique qu'on le prétend généralement? Ne s'agit-il pas là d'une assertion erronée qui risque d'endormir la vigilance et de faire négliger les mesures techniques adéquates de prévention? A ce propos, il est intéressant de rappeler qu'il y a une trentaine d'années seulement, on tenait le tri pour pratiquement dénué de toxicité; Koelsch écrivait en 1926: „Es erzeugt in der Praxis gelegentlich leichte narkotische Wirkungen, wie Schwindelgefühle, eingenommenen Kopf. Schädigungen sind bisher nicht beobachtet worden." Toutefois, un an plus tard, Baader décrivait pour la première fois le tableau clinique d'une sérieuse intoxication, et depuis lors les exemples se sont accumulés et l'action délétère du tri ne se discute plus.

C'est un fait bien connu en matière de toxicologie industrielle qu'une substance est réputée inoffensive ou peu dangereuse jusqu'au jour où l'expérience acquise prouve le contraire!

Données de la littérature

Tous les auteurs s'accordent pour constater la pauvreté de la littérature concernant la toxicité du perchloréthylène; nous résumerons ici, avant d'aborder notre casuistique, les documents publiés que nous avons pu recueillir.

La plus grande partie se rapporte à *l'expérimentation sur l'animal:*

1. Intoxications aiguës par ingestion

Schlingmann et Gruhzit (1927): dégénérescence du foie chez des chiens ayant absorbé 0,2 ml par kg.

Maplestone et Chopra (1933): vertiges, somnolence, insomnies, troubles de l'équilibre chez des chats à la dose de 1 ml/kg; dégénérescence du foie et des reins de 1 à 5 ml/kg; dose léthale: 5 ml/kg.

Lamson, Robbins et Ward (1938): pas de constatations pathologiques (à part légère dégénérescence graisseuse du foie) chez chats et chiens ayant ingéré des doses allant de 0,3 à 25 ml par kg. Doses léthales variables.

2. Intoxications aiguës par inhalation

Willcox (1914): dégénérescence graisseuse du foie au bout de 7 jours chez des rats exposés à inhaler une atmosphère riche en per.

Lamson, Robbins et Ward (1929): pas d'effet toxique.

Rowe, Mc Collister et coll. (1952): action dépressive sur le système nerveux de rats, à doses élevées.

Friberg, Kylin et Nyström (1953): effet narcotique plus prononcé avec le per qu'avec le tri chez des souris blanches exposées pendant 4 heures à des doses variables. DL 50 pour le tri: 8450 ppm (45,4 mg/l), pour le per: 5200 ppm (35,4 mg/l).

3. Intoxications chroniques par inhalation

Joachimoglu (1921): pas d'effets secondaires chez des chiens ayant inhalé 7 ml pendant 3 semaines.

Taylor (1936): légère dégénérescence graisseuse du foie chez des rats exposés pendant longtemps à des concentrations de 2000 ppm.

Carpenter (1937): légères altérations du foie, des reins et de la rate chez des rats à partir de 2300 ppm. Aucun décès parmi 136 rats exposés pendant plusieurs mois à des concentrations allant jusqu'à 7000 ppm.

Rowe, McCollister et coll. (1952): rats, lapins et singes: pas de troubles si exposition à 400 ppm plusieurs mois; cobayes et souris: pas de troubles à 100 ppm. Cobayes: dégénérescence graisseuse du foie à 200 ppm; légère cirrhose et perte de poids à 400 ppm.

Ces expériences montrent que chez l'animal, des doses très élevées de per sont nécessaires pour provoquer de légers troubles d'ordre neurologique ou hépatique; le cobaye semble plus sensible que les autres animaux. Toutefois, ces expériences sont trop peu nombreuses, les conditions dans lesquelles elles ont été faites trop variables pour que des conclusions définitives puissent être tirées. D'autre part, comme l'exemple du tri le montre, les résultats sur l'animal ne sauraient s'appliquer sans autre à l'être humain.

Chez l'homme, la documentation est encore plus pauvre:

4. Intoxications aiguës chez l'homme

Rowe, McCollister et coll. (1952): irritation conjonctivale à partir de 100 ppm.

Meyeringh et Dietze (1953): évanouissement puis, pendant un mois, troubles sensitivo-moteurs de la jambe gauche chez un ouvrier de 45 ans ayant inhalé des doses massives de per. Peu après, graves altérations vasculaires (nécrose du gros orteil, lente momification du membre) aboutissant à l'amputation de la cuisse gauche. A l'examen histologique: endangéite oblitérante de l'artère fémorale avec lésions d'âge différent. Toute relation de cause à effet entre l'intoxication et l'affection vasculaire, toute action aggravante même est niée par les auteurs.

Baader (1954): décès subit après inhalation de doses élevées.

Vallaud et coll. (1956): hépato-néphrite mortelle et oedème pulmonaire chez un sujet de 26 ans ayant effectué des travaux à quelques mètres d'un appareil à dégraisser contenant du per. Conditions exactes non précisées.

5. Intoxications chroniques chez l'homme

Grossdorfer (1952): troubles neurologiques (diminution de la force musculaire des membres supérieurs, altération de la sensibilité profonde, adiadokocinésie, troubles de la démarche) chez un ouvrier affecté à la fabrication du per. Diagnostic de sclérose en plaques tout d'abord posé. Intoxication envisagée lorsqu'un second ouvrier effectuant le même travail est atteint peu après des mêmes troubles. L'auteur incrimine le tétrachloréthane, produit intermédiaire formé lors du processus de fabrication; la symptomatologie lui paraît peu compatible avec le diagnostic d'intoxication par le per.

Coler et Rossmiller (1953): céphalées, toux, nausées, vertiges, fatigabilité, douleurs épigastriques, mémoire déficiente chez plusieurs ouvriers d'une petite fabrique où l'on dégraisse des pièces métalliques deux fois par semaine (concentration de per dans l'atmosphère: de 230 à 380 ppm). Disparition des troubles à l'air frais. Altérations discrètes de quelques tests hépatiques chez 4 ouvriers ayant plus d'un an d'exposition, l'un d'eux atteint de cirrhose de Laënnec indépendante de l'activité professionnelle.

Hughes (1954): ictère évoluant vers la guérison chez un ouvrier ayant procédé pendant trois mois au remplissage de conduites avec du per et à leur réparation. Mauvaises conditions de travail.

Si l'on veut résumer les données de la littérature concernant les intoxications au per chez l'homme, elles se limitent à deux cas mortels à la suite d'inhalation massive, un ictère bénin, quelques cas avec légères altérations de la fonction hépatique ou irritation conjonctivale. Malgré une anamnèse professionnelle positive, le per n'est pas mis en cause chez un patient présentant de graves phénomènes d'ordre vasculaire, ni chez deux autres souffrant de troubles neurologiques.

Casuistique

Nous apportons à la casuistique une contribution assez importante, puisque nous avons eu la chance de pouvoir réunir une dizaine de cas: une intoxication aiguë mortelle, déjà signalée brièvement par Baader et dont nous avons obtenu tous les détails[1], deux intoxications chroniques graves avec troubles neurologiques, enfin sept cas d'intoxication chronique légère[2].

Cas 1.[3] T. Gustav, 1903, accident n° A. 76926. Un monteur effectue par intermittence, pendant trois semaines, des travaux d'installation électrique dans un local où se trouve un dispositif d'aspiration destiné à évacuer à l'air libre, par une cheminée, des vapeurs de per. Cette aspiration est arrêtée pendant que l'ouvrier se trouve dans le local; de ce fait, il y a accumulation de vapeurs de solvant.

Après avoir travaillé une journée entière, le monteur accuse des nausées et une sensation d'ivresse; vomissements pendant la nuit suivante; reprise du même

[1] Nous adressons nos plus vifs remerciements à la direction de la „Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik" à Cologne et à Braunschweig pour nous avoir communiqué tous les documents se rapportant à ce cas.

[2] Notre gratitude va au Dr. Tillmann, médecin chef de la Caisse Nationale suisse d'assurance, qui a mis à notre disposition l'histoire de ces 7 malades, et nous a également autorisé à publier les cas 9 et 10, que nous avions expertisés.

[3] Il s'agit du cas déjà brièvement mentionné par Baader.

travail le lendemain; aggravation de l'état nauséeux et évanouissement devant le médecin de fabrique; après injection de sympathol, décès subit pendant le transfert à domicile.

A l'autopsie (professeur Wiethold): stase et oedème généralisés (poumons, bronches, bronchioles, foie, rat e rein, cerveau), foyers hémorragiques multiples (cerveau, myocarde, poumons, tubes contournés des reins). Pas de per à l'analyse chimique des organes. Cause de la mort: asphyxie par oedème aigu des poumons.

Fuite dans les canalisations découverte lors de l'enquête.

Ce cas rappelle les nombreux décès survenus après inhalation de tri à doses massives, par paralysie des vasomoteurs et du centre respiratoire (phase ultime de l'action narcotique, d'ailleurs plus prononcée pour le per que pour le tri).

Les intoxications chroniques sont sans doute plus fréquentes qu'on ne le croit. Bien des cas échappent à la statistique, vu la discrétion des troubles qui n'exigent pas le recours au médecin, ou vu l'oubli d'un interrogatoire sur l'anamnèse professionnelle; le médecin pose les diagnostics de fatigabilité, troubles digestifs vagues, ou dystonie neurovégétative . . .

Cas 2 à 8. Il s'agit de cas bénins, tous survenus chez des ouvriers procédant au dégraissage de pièces métalliques; symptomatologie semblable dans tous les cas: après une période d'exposition plus ou moins longue (3 semaines à 5 mois), apparition d'adynamie, sensation d'ivresse, vertiges, céphalées, nausées, vomissements, inappétence, insomnies, irritabilité, parfois légère toux ou picotements dans les yeux. La prompte disparition des troubles après la cessation du travail ou un changement de poste expliquent que des examens de laboratoire aient été jugés superflus.

Cas 9. G. Germain, nº II/10080/52. Ouvrier âgé de 56 ans (1953); de 1945 à 1948, se trouve presque constamment dans un local à proximité immédiate de deux „marmites" contenant du per chauffé au gaz d'éclairage et dans lesquelles plongent diverses pièces métalliques à dégraisser. Aspiration insuffisante. Exposition moins constante de 1948 à 1950. Changement de poste en 1950.

En 1949, douleurs abdominales diffuses, intermittentes, selles irrégulières, souvent diarrhéiques, vives céphalées frontales. Ne consulte pas de médecin. Persistance des troubles. Hospitalisation en décembre 1952: diagnostic de troubles intestinaux fonctionnels, dystonie neuro-végétative, climactère virile, état dépressif. Peu après, constatation de troubles labyrinthiques. En 1953, PL et EEG normaux. Se plaint toujours des mêmes troubles digestifs et de céphalées; de plus, perte de mémoire, somnolence et insomnies, crises de bâillements incoercibles, diminution de la libido; pas d'intolérance à l'alcool.

Status en 1953: expression un peu figée et atone, crises de bâillements avec soupirs et grognements; pouls: 60/min. Tension artérielle: 135/90 mm Hg. Psychisme: pas de syndrome psychoorganique, légers troubles mnésiques, fixation psychogène secondaire à forme anxieuse; à l'examen neurologique, légère déviation de la marche aveugle vers la gauche, Gordon et Oppenheim positifs à gauche, dermographisme prononcé; dysréflexie vestibulaire croisée de Barré, examen oculaire sp. Stéréoradiographies du crâne: sp. Systeme digestif: abdomen très ballonné, tympanisme exagéré, foie non agrandi, rate impalpable. Selles sp. Urines normales, pyélographies sp. Coeur, électrocardiogramme en ordre. Formule sanguine, sédimentation, urée, glycémie, épreuves hépatiques sp.

Dans ce cas, l'apparition des troubles après 4 ans d'exposition dans de mauvaises conditions de ventilation et d'aspiration, le caractère de la symptomatologie, l'absence de toute autre étiologie décelable permettent de poser le diagnostic très probable d'intoxication chronique par le perchloréthylène. Un concours de circonstances n'a pas permis d'effectuer des dosages de l'atmosphère dans le milieu de travail. La persistance des troubles malgré le changement de poste signe l'existence de lésions irréversibles.

Le cas n'est pas sans analogie avec ceux décrits par GROSSDORFER, et il rappelle également le cas suivant:

Cas 10. B. Ernest, 1918, nº I/4192/56. Toujours en bonne santé jusqu'à l'affection actuelle. De novembre 1954 à avril 1955, dégraissage de pièces métalliques dans des bacs de trichloréthylène; dès avril 1955 et jusqu'en mars 1956, travail avec du per remplaçant le tri. Ce solvant est chauffé entre 80 et 100°. A la partie supérieure des bacs se trouve un système de serpentins dans lesquels circule de l'eau froide; une forte odeur de solvant est perçue dans le local. L'aspiration est médiocre: en vue de capter les vapeurs éventuelles, une bouche d'aspiration est aménagée au ras du sol sous l'appareil; l'orifice de la conduite d'expulsion de l'air vicié se trouve sous la fenêtre la plus proche de l'appareil, également au ras du sol; comme les fenêtres sont ouvertes toute l'année, l'air vicié revient de l'extérieur dans le local par la fenêtre, aspiré par la bouche d'aspiration décrite ci-dessus.

Dès juin 1955, B. accuse des céphalées et des vertiges apparaissant surtout en fin de journée et disparaissant au cours de la nuit. Aggravation et persistance des symptômes dès mars 1956 (à cette époque, l'ouvrier procède à des dégraissages beaucoup plus fréquents); adynamie, inappétence, nausées, perte de la libido et intolérance à l'alcool.

En juin 1956, malgré la cessation du travail, apparition de troubles de la démarche; sensation d'engourdissement à l'extrémité des doigts.

Status en juin 1956: Etat général excellent. Poids 90 kg, taille 170 cm. Température afébrile. Aspect livide par intermittence au niveau de l'extrémité des doigts (peau froide avec sudation fortement exagérée). Etat variqueux des membres inférieurs.

Examen psychiatrique: résultat normal à part une certaine irritabilité. Pas de syndrome psycho-organique.

Système nerveux: déséquilibre neuro-végétatif marqué; augmentation du tonus musculaire prédominant aux membres inférieurs, tremblement et faiblesse des extrémités, légère hyperréflexie tendineuse, sensibilité anormale des trajets nerveux à la pression, troubles de l'équilibration et de la démarche. Liquide céphalo-rachidien normal. A l'EEG: altération diffuse minime de l'électrogénèse cérébrale. Fond de l'oeil et champs visuels: sp. Légère prédominance du nystagmus gauche lors des épreuves neuro-vestibulaires provoquées. Chronaxies normales, rhéobases trop élevées à plusieurs muscles.

Coeur, poumons, appareil digestif sp. Oscillogrammes sp. Dans les urines, réactions légèrement positives pour l'urobiline, l'urobilinogène et la bilirubine. Formule sanguine: hémoglobine 109%, globules rouges: 5630000, globules blancs: 7850, répartition normale. Vitesse de sédimentation: 3 mm v. h. m. Urée: 0,29 mg-%. Thymol normal. Bilirubine: 1,1 mg-%. Wassermann négatif. Glycémie provoquée: courbe normale. Métabolisme de base: — 9%.

Evolution: au début de juillet 1956, phlébite à la cuisse gauche; guérison dans les délais normaux.

Dès octobre, hospitalisation pour physiothérapie et cure d'ultracortène[1]. Etat général pratiquement stationnaire en décembre. Controle neurologique: mouvements un peu plus rapides, mais maladroits; persistance des troubles de l'équilibration et de la démarche. Légère surdité de perception à l'oreille gauche intéressant les fréquences de 2, 3 et 4000. Présence constante aux membres inférieurs de rhéobases augmentées et d'amplitudes diminuées. Psychisme: aucun symptôme d'exagération, pas d'altération de l'intelligence ni de la mémoire. Examens sanguins: tendance à la polyglobulie. Ponction sternale: moelle légèrement hypoplasique. Glycémie provoquée: léger retard dans le retour à la normale du taux de glucose après surcharge (reste à 1,36 g-$^0/_{00}$ au bout de 4 heures).

En février 1957: persistance de la fatigabilité; douleurs au niveau des membres et du dos, difficulté à marcher. Pas de fourmillements. Facies peu expressif, évoque un état parkinsonien; sudations fortement exagérées aux extrémités; disparition de l'aspect livide des doigts. Tremor des mains, hypertonicité aux membres inférieurs, hyperréflexie patellaire avec augmentation de la zone réflexogène. Pas de troubles de la sensibilité. Dermographisme exagéré.

En résumé, B. présente une atteinte importante du système nerveux, caractérisée par des troubles neuro-végétatifs, des altérations de la circulation capillaire aux extrémités, une hypertonicité généralisée prédominant aux membres inférieurs avec tremblements, faiblesse des membres, hyperréflexie, troubles de la sensibilité, troubles discrets de l'équilibration, altérations de la démarche et modifications de l'EEG. Le système nerveux est donc atteint dans son ensemble par des altérations diffuses non systématisées. De plus, il existe de légers troubles hépatiques. A signaler également la tendance à la polyglobulie, observée par quelques auteurs dans les intoxications au trichloréthylène.

Les premiers troubles, discrets, sous forme de céphalées et de vertiges intermittents sont apparus après deux mois environ d'exposition au perchloréthylène; le patient les a supportés sans consulter de médecin et a continué à travailler pendant neuf mois; durant ce laps de temps, les symptômes se sont progressivement aggravés.

Des dosages de l'atmosphère ont été effectués, mais en septembre 1956 seulement, alors que les dispositifs d'aspiration avaient déjà été améliorés; ils ont permis néanmoins de déceler des concentrations allant jusqu'à 75 ppm au-dessus des bacs.

L'intégrité de la santé du patient auparavant, les conditions et la durée de l'exposition, la symptomatologie — si proche de celle que l'on peut observer dans les intoxications au trichloréthylène —, l'absence d'autre étiologie décelable, ne permettent aucun doute quant au diagnostic, celui d'intoxication chronique au perchloréthylène. Il est fort possible d'ailleurs que les quatre à cinq premiers mois d'exposition au trichloréthylène aient joué un rôle, ne serait-ce qu'en sensibilisant l'organisme à un solvant de structure chimique très proche.

[1] Nous remercions le Dr. Delachaux, médecin chef de l'hopital Sandoz, de nous avoir communiqué le dossier.

Discussion et conclusions

Les cas que nous venons de décrire illustrent divers tableaux cliniques de l'intoxication au perchloréthylène ; la symptomatologie ne diffère guère de celle que l'on peut observer avec le trichloréthylène. Malgré sa plus faible volatilité, le per, comme le tri, peut être à l'origine d'intoxications souvent graves si les conditions de travail sont médiocres (aspiration insuffisante surtout), ou si les directives font défaut par négligence ou par ignorance du danger.

La notion de MAC, si utile qu'elle soit, n'a pas de caractère absolu ; le rôle de la susceptibilité individuelle est tout aussi important. Baader a bien souligné qu'il suffit de sentir l'odeur de solvant pour qu'une atmosphère soit considérée comme toxique ; en fait, on ne saurait assez répéter la parole de Zangger : aucun solvant n'est dénué de toxicité. Le per est fabriqué en moins grande quantité que le tri et il est également moins utilisé (en France par exemple, la production et l'emploi annuels sont de 5000 tonnes pour le per et de 35000 tonnes pour le tri) ; c'est là probablement une des raisons pour lesquelles les accidents sont moins connus.

Notre premier cas représente le type de l'intoxication suraiguë par inhalation avec exitus à la suite de paralysie des centres vasomoteurs.

Les cas 2 à 8 sont des intoxications chroniques légères caractérisées essentiellement par des troubles de la série narcotique : adynamie, sensation d'ivresse, vertiges, céphalées, et par des phénomènes irritatifs au niveau des différentes muqueuses : conjonctives, bronches, tube digestif.

Les deux derniers cas, plus graves, présentent une symptomatologie d'ordre neurologique surtout, avec atteinte des centres végétatifs et du système nerveux central et périphérique. La durée inaccoutumée de l'exposition, dans de mauvaises conditions de travail, a certainement joué un rôle prédominant.

Il est certes compréhensible que l'on préconise de remplacer le trichloréthylène par le perchloréthylène moins volatil. Toutefois, c'est un fait reconnu qu'il n'y a pas de relation nette entre la structure chimique, la volatilité et la toxicité ; chaque nouveau solvant doit être étudié »ab initio« (Goldblatt, M. W., et J.) ; on se gardera donc de croire qu'après avoir opéré la substitution du tri par le per, les mesures de sécurité soient devenues superflues.

En fait, l'emploi du perchloréthylène impose les mêmes précautions que celui du trichloréthylène.

Zusammenfassung

Es werden 10 Vergiftungsfälle durch Perchloräthylen beschrieben: 1 Todesfall durch akute Vergiftung, 7 Fälle leichter chronischer Vergiftung, 2 Fälle schwerer chronischer Vergiftung mit Dauerschäden der

vegetativen Zentren und des zentralen und peripheren Nervensystems. Diese Fälle legen die Giftigkeit des Perchloräthylens dar und weisen darauf hin, daß bei Verwendung dieses Lösungsmittels die gleichen, strengen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind wie bei Trichloräthylen.

Littérature

Baader, E. W.: Gewerbekrankheiten. München: Urban & Schwarzenberg 1954. — Browning, E.: Toxicity of Industrial Organic Solvents. London 1953. — Carpenter, C. P.: The chronic toxicity of tetrachlorethylene. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **19**, 323 (1937). — Coler, H. R., and H. R. Rossmiller: Tetrachlorethylene Exposure in a small Industry. A. M. A. Arch. Industr. Hyg. **8**, 227 (1953). — Dérobert, L.: Intoxications et Maladies professionnelles. Paris: Flammarion 1954 — Elkins, H. B.: The chemistry of industrial toxicology. New York: John Wiley & Sons 1951. — Friberg, L., B. Kylin u. A. Nyström: Toxicities of Trichlorethylene and Tetrachlorethylene, and Fujiwaras Pyridine — Alkali Reaction. Acta pharmacol. (Københ.) **9**, 303 (1953). — Führer, H.: Medizinische Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — Goldblatt, M. W. and J.: Industrial Carcinogenesis and toxicology. In Merewether, Industrial Medicine and Hygiene, vol. 3. London: Butterworth & Co. 1956. — Grossdorfer, K.: Zwei Fälle von chronischer Vergiftung durch Halogen-Kohlenwasserstoffe. II. österr. Tagg für Arbeitsmed., S. 126, 1952. — Hamilton, A., and R. T. Johnstone: Industrial Toxicology. New York: Oxford University Press 1947. — Hughes, J. P.: Hazardous exposure to some so-called safe solvents. J. Amer. Med. Assoc. **156**, 234 (1954). Joachimoglu, G.: Die Pharmakologie des Trichloräthylens. Klin. Wschr. **1921**, 147. — Zit. bei Browning. — Lamson, P. D., B. H. Robbins and C. B. Ward: The pharmacology and toxicity of tetrachlorethylene. Amer. J. Hyg. **9**, 430 (1929). — Maplestone, P. A., and R. N. Chopra: Toxicity of tetrachlorethylene to cats. Indian. Med. Gaz. **68**, 554 (1933). Zit. bei Vallaud. — Meyeringh, H., u. A. Dietze: Zur Frage der Gefäßschädigung bei der Vergiftung mit chlorierten Kohlenwasserstoffen, unter besonderer Berücksichtigung des Tetra- und Trichloräthylens. Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz **3**, 81 (1953). — Möschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — Rowe, V. R., D. D. McCollister, H. C. Spencer, E. M. Adams and D. D. Irish: Vapor toxicity of tetrachlorethylene for laboratory animals and human subjects. A. M. A. Arch. Industr. Hyg. a. Occup. Med. **5**, 566 (1952). — Schlingman, A. S., and O.M. Gruhzit: Studies on the toxicity of tetrachlorethylene. J. Amer. Vet. Med. Assoc. **71**, 189 (1927). Zit. bei Vallaud. — Simonin, C.: Médecine du travail. Paris: Maloine 1956. — Taylor, H.: Experiments on the physiological properties of trichlorethylene. J. Industr. Hyg. **18**, 175 (1936). Zit. bei Vallaud. — Vallaud, A., V. Raymond et P. Salmon: Les solvants chlorés et l'hygiène industrielle. Instit. nation. sécurité. Paris 1956. — Weber, H.: Die Trichloräthylenvergiftung. Thèse, Zürich 1945. — Willcox, W. H.: Zit. bei Vallaud. — Zangger, H.: Über die modernen organischen Lösungsmittel. Arch. Gewerbepath. **1**, 77 (1930).

Dr. Marc Lob, Grand-Chêne 8, Lausanne (Suisse)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 53—62 (1957)

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Güttner)

Graphitstaublunge und Silikose

Von

Wilhelm Haferland, Dresden

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Die Zahl der aus dem Schrifttum bekanntgewordenen Pneumokoniosen durch Graphitstaub ist verhältnismäßig klein. Zwar gaben in der letzten Zeit Rüttner und Baumann [10] die Ergebnisse tierexperimenteller Studien bekannt, wobei neben anderen untersuchten Staubarten auch Graphit bezüglich seiner Einwirkung auf Lungengewebe überprüft wurde. Organbefunde aus Sektionsfällen liegen jedoch nur sehr spärlich vor.

Zuletzt hat Güttner [3] ausführlich über 2 Fälle von Graphitpneumokoniose berichtet. Bei beiden war im ungeglühten Material der außerordentlich hohe Gehalt von etwa 50% Kohlenstoff auffallend. Güttner schenkte daher diesem Umstand besondere Aufmerksamkeit und schloß aus ihm, übereinstimmend mit Jaffé [5], Harding und Oliver [4], Dunner [1] und anderen Autoren, daß Graphitstaub schwere Lungenveränderungen hervorzurufen imstande sei. Dagegen spricht z. B. Koopmann [6], um nur einen zu nennen, gerade dieser Staubart tiefgreifende Wirkungen auf das Lungengewebe ab.

Nun war das Mengenverhältnis von Graphit zu seinen Begleitstauben, insbesondere zu Siliciumdioxyd, bei den verschiedenen beschriebenen Fällen naturgemäß nicht einheitlich; demzufolge wäre zu prüfen, ob die Lungenveränderungen qualitativ trotzdem konstant bleiben oder nicht. Ist dies der Fall, so liegt der Kernpunkt des Problems weniger in den gewebsschädigenden Eigenschaften des Graphits selbst, als vielmehr in der Wechselbeziehung zwischen reinem Graphitstaub und anderen, gleichzeitig vorhandenen Staubarten. Von dieser Frage ausgehend, erscheint es angezeigt, ausführlicher über einen weiteren Sektionsfall mit ausgeprägter Graphitpneumokoniose und Silikose zu berichten.

Aus der *Vorgeschichte* ist bekannt, daß der bei seinem Tode 78jährige Patient jahrzehntelang als Töpfer, später als Graphitmüller arbeitete. Außerdem war er während der letzten 11 Arbeitsjahre in der Flußsäure- und Kryolith-Abteilung des gleichen Werkes beschäftigt. 1942 hatte man erstmalig wegen Verdachts auf Staublungenerkrankung mit regelmäßigen Röntgenuntersuchungen begonnen. Die trotz seines Alters immer noch ausgeführte schwere Berufstätigkeit mußte der

Patient nach 1945 wegen zunehmender Nacken- und Rückenbeschwerden aufgeben; außerdem klagte er immer mehr über Husten und Atembeschwerden.

Wegen nunmehr eindeutig festgestellter Silikose der Lunge wurde er 1951 schließlich invalidisiert und sein Leiden als Berufserkrankung anerkannt. 1952 überstand er eine Lungenentzündung; sein Allgemeinzustand verschlechterte sich aber seitdem fortwährend. Auch der weiter beobachtete Lungenbefund nahm stetig zu. In der letzten Zeit vor seinem Tode verfiel der Kranke zusehends; hierzu trug allerdings außer den genannten Lungenveränderungen eine erhebliche Prostatahypertrophie mit konsekutiver, besonders linksseitig ausgeprägter, abszedierter Pyelonephritis bei. Diese Tatsachen wurden jedoch erst autoptisch bekannt, da sich der Patient nicht in ärztliche Behandlung begab. — Im April 1956 zog er sich eine Beinvenenthrombose zu, und es trat dann ganz plötzlich der Tod ein.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Sektions-Nr. 396/56). Leiche eines 78jährigen hochgradig kachektischen Mannes. Körperlänge 162 cm, Gewicht 41,5 kg. Bei der Eröffnung der Brusthöhle sinken die Lungen nicht zurück. Es bestehen flächenhafte Pleuraverwachsungen über der ganzen rechten Lunge; auf der linken Seite sind nur die basalen Anteile davon betroffen. Beide Lungen (s. Abb. 1) zeigen fast auf ihrer gesamten Oberfläche dunkelgraue bis schwarze Färbung, die insbesondere an beiden Oberlappen und dem Mittelappen auffällt. Die etwas helleren Unterlappen sind stark gebläht; vor allem bleiben in den vorderen Rändern Fingereindrücke stehen.

Die Lungenschnittfläche ist tiefschwarz, feucht und im rechten Oberlappenbereich auch eigenartig glitzernd. Typische tuberkulöse Herde können makroskopisch nirgends aufgefunden werden. Statt dessen sieht man in beiden Oberlappen grobknotige, nicht ganz scharf abgrenzbare Verdichtungsbezirke, wobei diejenigen der rechten Seite mehrere mit öliger Flüssigkeit gefüllte Hohlräume enthalten. Sie erreichen Kirschgröße. Auch an beiden Unterlappen hat man den Eindruck, daß Kavernen mit schwarz glänzender Innenfläche vorhanden seien; allerdings dehnen sie sich nur bis Kirschkerngröße aus, sind frei von ölig-flüssigem Inhalt, auch wesentlich dünnwandiger als die des Oberlappens. Die Schnittfläche wird durch sie grobwabig gestaltet. Die Konsistenz des Ober- und Mittellappengewebes erscheint erhöht; stellenweise trifft man auf derb-schwielige, flächenhafte Bezirke, die nicht nur der unmittelbaren Kavernenumgebung eigentümlich sind, sondern auch unabhängig von ihnen gefunden werden. Vielfach ist es sogar so, daß die kavernenfernen Schwielenbezirke derber sind und lichtere Farbtöne aufweisen. Die Bronchialschleimhaut, im allgemeinen hell, wirkt durch schwärzliche Einsprengungen über einzelnen Knorpelringen gefleckt. Die kleineren Bronchuszweige sind davon stärker betroffen.

Sowohl Bifurkations- als auch Hiluslymphknoten haben gering an Größe, mehr an Konsistenz zugenommen und sehen sowohl außen als auch auf der Schnittfläche tiefschwarz aus. Den rechten Hauptast der Arteria pulmonalis verschließt ein verzweigter Embolus.

Histologischer Befund (Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Elasticafärbung, v. Gieson, Mycobact. tuberculosis). Zunächst muß festgestellt werden, daß tuberkulöse Veränderungen in den zahlreichen, aus allen Anteilen beider Lungen entnommenen Gewebsschnitten vollständig fehlen. Die makroskopisch als derbschwielig bezeichneten Gebiete enthalten reichlich fibröses Faserwerk. Eingesprengte, typische Staubknötchen mit konzentrischer Wandschichtung und hyalinem Kern findet man in großer Zahl vor. Sie werden allerdings oft von massenhaften Ablagerungen schwarzer Staubteilchen mehr oder weniger verschleiert. Die am stärksten von Staubablagerungen durchsetzten Gebiete lassen jede irgendwie kennzeichnende Staubverteilung vermissen. Solche Partikel sind völlig regellos

Abb. 1. Lungenübersicht

in der Kavernenwand- und Umgebung verstreut und verdecken bei großräumiger Zusammenballung die Grundstruktur gänzlich. Die meisten noch sichtbaren

Staubteilchen von etwa 0,5 μ Durchmesser sind länglich oval oder kreisrund; größere treten vielfach als spitzige, etwa 4 μ lange Nadeln auf. Hauptsächlich aber handelt es sich um unregelmäßig begrenzte, schollige Gebilde von 10—20 μ Durchmesser, während noch umfangreichere Stücke durch Verschmelzung der beschriebenen kleineren Formen entstanden zu sein scheinen. Es muß hervorgehoben werden, daß bei Anwendung der v. Gieson-Färbung in den staubbeladenen, fibrösen Gewebsknötchen der weiteren Kavernenumgebung häufig hyaline Kerne auffindbar sind, auch wenn die wirbelartige oder konzentrisch geschichtete Faserrichtung nicht deutlich vorliegt. Die letztere nimmt in solchen Fällen vornehmlich radiäre oder parallelstreifige Struktur an (s. Abb. 2).

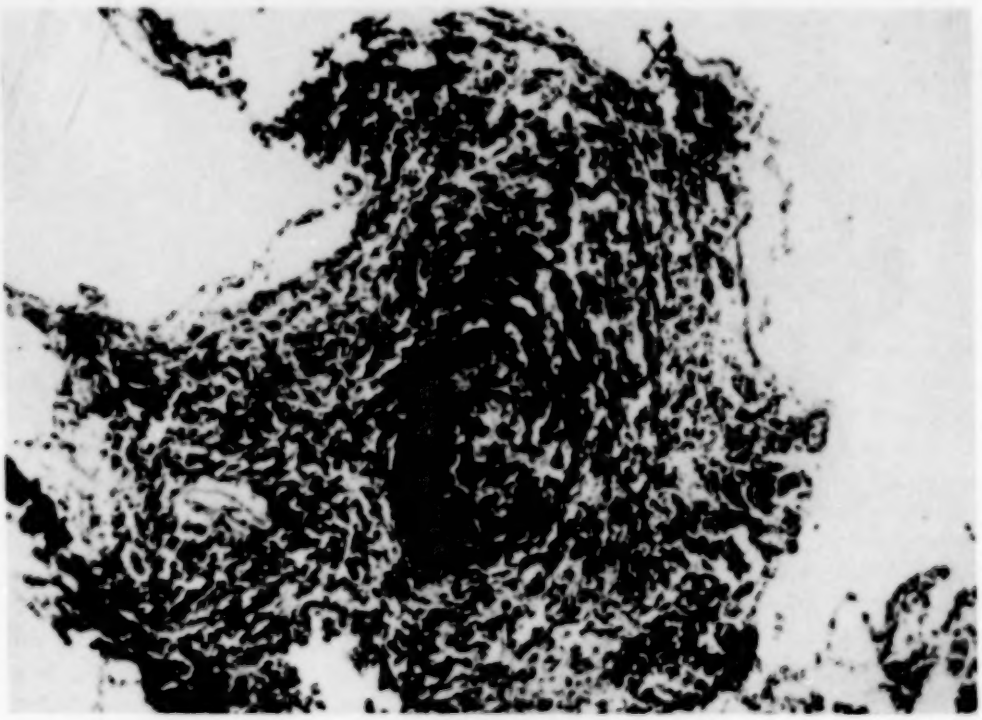

Abb. 2. Staubknötchen mit hyalinem Kern

Der hyaline Zentralbezirk fehlt auch oft völlig, andererseits verschwindet er nur unter dichten Staubmassen. Die Ablagerungen in beiden Unterlappen stellen sich, dem makroskopischen Befund entsprechend, auch histologisch in geringerem Umfang dar. Hier kommen auch fast völlig staubfreie, fibröse Knötchen vor; nur die Randpartien enthalten dann schollige Inkrustationen.

Im Hinblick auf die Mitteilungen JAFFÉS sowie HARDINGS und OLIVERS wurde besonders auf das Vorkommen asteroider Körperchen bzw. eventuell vorhandener goldgelber Hüllen um die Staubpartikelchen geachtet. Beide Angaben können, wie auch schon von GÜTTNER, bezüglich des vorliegenden Sektionsfalles nicht bestätigt werden.

Die makroskopisch beschriebenen, wabenartig zusammenliegenden Hohlräume bis Kirschkerngröße erweisen sich feingeweblich als substantiell-emphysematöse Alveolarbezirke. Die schollige Staubablagerung tritt hier gegenüber feinkörniger Verteilung in den erhaltenen Alveolarwänden stark zurück. Die letzteren lassen sich vielfach unter der außerordentlich dichten Staubanhäufung strukturell nicht mehr identifizieren, sondern stellen nur noch breite, homogene, tiefschwarze Trennwände zwischen weiteren Hohlräumen dar.

Veränderungen der Bronchialwände im Sinne peribronchialer Fibrosen und Obliterationen wurden schon früher ausführlich und vor allem übereinstimmend beschrieben; sie sind in unserem Falle ebenso vorhanden. Darüber hinaus ist zu bemerken, daß sich Staubablagerungen nicht allein in den tieferen Anteilen der Bronchialwand, sondern auch innerhalb der intakten Bronchusepithelien ohne kennzeichnende Verteilung nachweisen ließen. In der Gesamtheit bilden sie, bei Anwendung stärkerer Vergrößerung, saumartige Bänder, die sich durch die Epithelienreihe hindurchzuziehen scheinen.

Aber auch der Bronchialknorpel bleibt nicht unbeteiligt. Zwar findet man die Hauptmasse der Intercellularsubstanz des hyalinen Knorpels frei von Staubteilchen;

Abb. 3. Staubablagerung in Knorpelzellen

die Knorpelzellen selbst jedoch enthalten in wechselnder Menge Graphitkörperchen (s. Abb. 3).

Es fällt auf, daß weniger die Zellgrenzen und das periphere Cytoplasma als vielmehr die perinucleären Gebiete von Ablagerungen betroffen sind. Dabei ballen sich die Staubpartikel nicht so sehr zu haufenförmigen Gruppen, sondern werden eher ringförmig angeordnet. Es gibt aber in den jeweils überblickbaren Knorpelanteilen auch völlig staubfreie Zellen. Die von JAFFÉ und anderen Autoren als besonders häufig angegebenen Gefäßveränderungen fanden sich auch bei der jetzigen Untersuchung vor. Insbesondere sind umfangreiche Intimawucherungen zu verzeichnen, wobei oft zusätzlich perivasale, hyaline, staubbeladene Fibrosen das Gefäßlumen erheblich einengen (s. Abb. 4).

Die übrigen Gefäßwandanteile imponieren dann als derbe schwarze Ringe; eine Trennung der einzelnen Wandschichten erweist sich in ausgeprägten Fällen als unmöglich.

Intimawucherungen scheinen von der Quantität der Staubablagerungen nicht sehr beeinflußt zu werden; auch in relativ staubarmen Gebieten bilden sich nicht selten eindrucksvolle Intimasprossungen aus (s. Abb. 5).

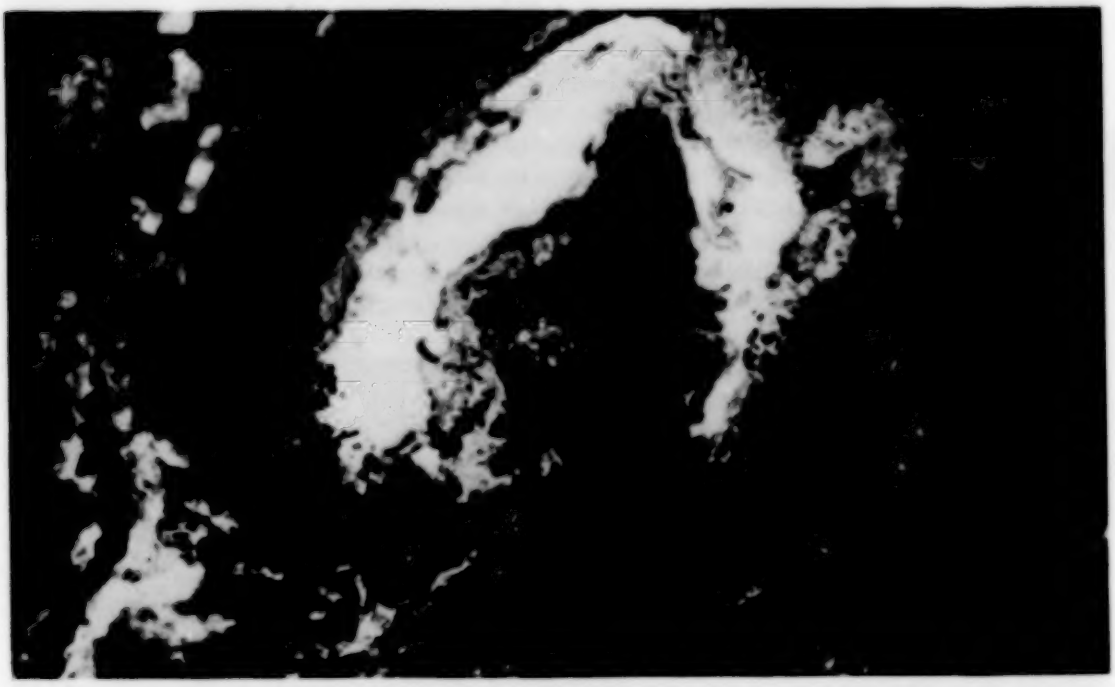

Abb. 4. Perivasale, staubhaltige Fibrosen mit Lichtungseinengung

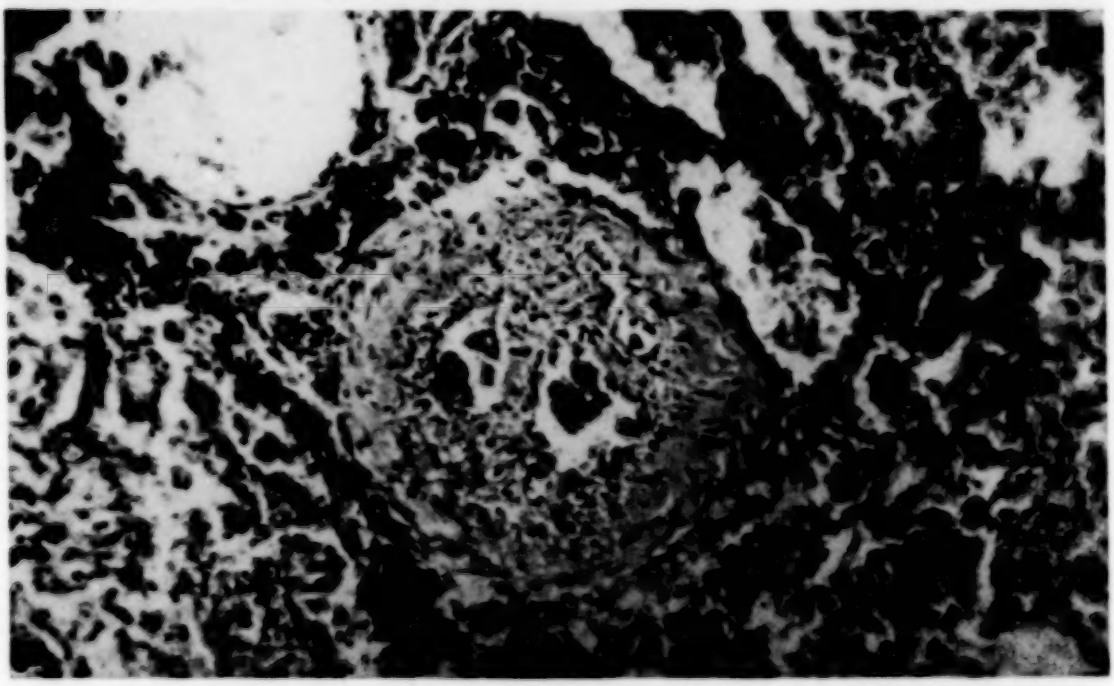

Abb. 5. Intimawucherungen in staubarmen Gewebsteilen

An anderen Stellen wiederum erreicht der Staubreichtum in der Gefäßwand und in den Gefäßscheiden beträchtlichen, ja ungewöhnlichen Umfang (s. Abb. 6).

Die adventitiellen Riesenzellbildungen JAFFÉs können dagegen nicht aufgefunden werden.

Über das **Ergebnis der chemischen Analyse** (Lungenmittellappen) ist folgendes zu berichten: Der Graphitgehalt wurde an ungeglühtem Material bestimmt und nur zu 20—25% festgestellt. Er erwies sich damit fast genau um die Hälfte niedriger als in den beiden von GÜTTNER untersuchten Sektionsfällen. Andererseits betrug der Anteil von kristallisiertem Siliciumdioxyd (Quarz) das 4—5fache der dort ermittelten Mengen, nämlich 20—25%. Die aus diesem Vergleich sich ergebenden Schlußfolgerungen bleiben noch zu besprechen.

Von den übrigen in der Asche nachgewiesenen Oxyden seien ihres reichlichen Vorhandenseins wegen nur noch Fe_2O_3 mit 36,65% und Al_2O_3 mit 12,65% erwähnt.

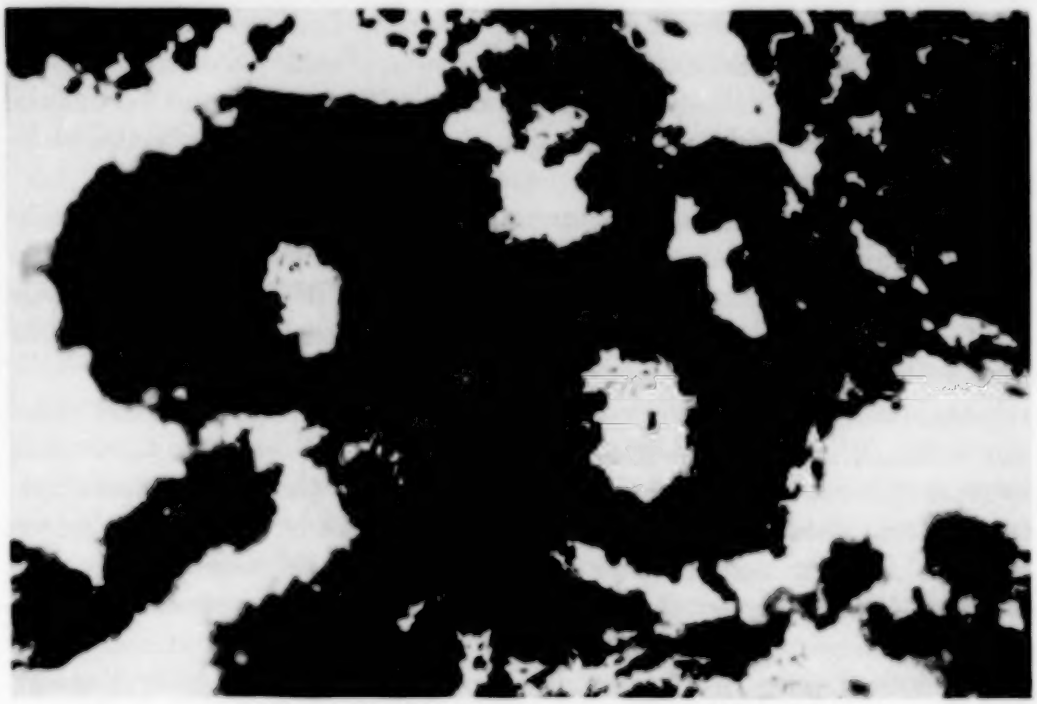

Abb. 6. Erhebliche Staubablagerung in Gefäßwänden

Die Höhe dieser Anteile erklärt sich aus der jahrelangen Berufstätigkeit des Verstorbenen als Töpfer; viele Tone bestehen aus einem Gemenge von Tonerde (Al_2O_3) und Ferrioxyd. RÜTTNER[9] hat allerdings in einer neueren Arbeit über die Pneumokoniosen der Schweizer Gießereiarbeiter auch hierbei anthrako-silikotische Knötchen nachgewiesen, die sich histologisch nur durch ihre Sternform von den Knötchen bei unkomplizierter Silikose unterschieden. Fluor war nicht vorhanden.

Besprechung der Befunde

Nach den makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungsbefunden sowie dem chemischen Befund handelt es sich im vorliegenden Falle eindeutig um eine Graphitstaublunge und Silikopneumokoniose. Außerdem ließen sich aus dem Glühmaterial Eisen- und Aluminiumoxyde in größeren Mengen isolieren, deren lungenschädigende Wirkung aber bekanntlich gegenüber Quarz vernachlässigt werden kann. Demnach übertrifft die quarzbedingte Gewebsschädigung diejenige durch Graphit sicherlich. Im gleichen quantitativen Sinne wie in den beiden

Fällen GÜTTNERs kann man hier also nicht von zum Tode führender Graphitpneumokoniose sprechen. Auch besteht ein viel höherer Gehalt an Siliciumdioxyd als bei den von JAFFÉ, DUNNER und BAGNALL[2] sowie HARDING und OLIVER mitgeteilten Sektionsfällen.

Aber gerade wegen dieser graduellen Verschiedenheiten muß die bereits zu Anfang gestellte Frage beantwortet werden, ob „graphitspezifische" Veränderungen aus den Organbefunden herausgelesen werden dürfen oder nicht.

Bei mehreren Autoren werden Kavernen beschrieben. Die sehr wesentliche Art ihrer Entstehung bei Pneumokoniosen wurde bereits früher ausführlich diskutiert, vor allem von MASSHOFF[7] und GÜTTNER. Längere diesbezügliche Ausführungen sind daher an dieser Stelle nicht am Platze.

Es sei lediglich an die mitunter vorhandene Verwechslungsmöglichkeit größerer emphysematöser Hohlräume mit kleineren Erweichungsherden erinnert, wenn ihre Wandung und die Umgebung reichliche Graphitstaubablagerungen enthält. Makroskopisch lassen sie sich nicht immer ohne weiteres von kleinen Kavernen unterscheiden.

Aber auch scheinbar erweichte Lungenbezirke müssen wohl nicht nur auf „Schwielenerweichung" (MASSHOFF) in Verbindung mit den hygroskopischen Eigenschaften der Staubarten (GÜTTNER) zurückzuführen sein, sondern verdanken vielleicht ihre Entstehung, wenigstens zum Teil, primär vorgebildeten Hohlräumen. Dabei wäre an alveolare Emphysemräume, eventuell auch an kleine Bronchien zu denken, die durch Narbenzug von außen und Hyperventilation erweitert, später infolge anhaltender Staubzufuhr und sekundär unspezifischer Entzündung ihre ursprüngliche Wandstruktur sowie den Anschluß an den Bronchialbaum zugunsten von Granulationsgewebe völlig verlieren. Der Untergang von Kavernenwandanteilen auf Grund örtlicher Gefäßschädigung oder direkter Staubeinflüsse, auch durch Diffusionsveränderungen in hier gebildetem, staubbeladenem Schwielengewebe würde dann so entstandene Hohlräume vergrößern und füllen.

Übereinstimmend werden ferner Gefäßwandschäden der oben abgebildeten Art festgestellt, und auch die früher mitgeteilte Form und Verteilung der Staubteilchen sind entsprechend. Daher darf zweierlei gesagt werden: Die einzelnen histologischen Veränderungen im Lungengewebe treten erstens in prinzipiell gleicher Weise bei hohem oder niedrigem Graphitgehalt und bei geringem oder ansehnlichem Silicatanteil auf. Zweitens ist noch kein Fall von Graphitstaublunge beschrieben worden, der frei von Quarz war. Dies ist dadurch unmöglich, daß reiner Graphit ohne Begleitoxyde nirgends abgebaut wird. Schon aus diesem Grunde kann die vor längerer Zeit geäußerte Ansicht KOOPMANNs, Graphitstaub rufe nur leichtere Lungenveränderungen hervor, nicht

zutreffend sein. Die Bezeichnung „Graphitstaub" ist eben nur eine ungenaue und irreführende Ausdrucksweise des Sprachgebrauchs; der Quarzanteil und andere Oxydbeimengungen werden dabei ignoriert.

Daher hat auch GÜTTNER auf die früheren experimentellen Ergebnisse von RAY, KING und HARRISON[8] hingewiesen, wonach chemisch reiner Graphit keine erheblichen Reaktionen in der tierischen Lunge auszulösen vermag. In den bereits erwähnten ausführlichen Reihenexperimenten haben in neuester Zeit RÜTTNER und BAUMANN das gleiche Problem zu fassen versucht. Ausgehend von der Wirkung kolloidal gelöster kristalliner Kieselsäure auf den Tierkörper überprüften sie in gleicher Weise die reaktiven Gewebsvorgänge bei Anwesenheit von Kohlenstoff. Sie verwendeten dazu reinen Diamantstaub und reinen Graphitstaub. In keiner der diesbezüglichen Versuchsreihen kam es zu den bekannten fibroplastischen Gewebsreaktionen, wie sie für Quarzeinwirkung charakteristisch sind. Damit erscheint die Frage über gewebsschädigende Einflüsse reinen Graphits eindeutig geklärt.

Das weitere Interesse muß sich daher auf die Wechselwirkung zwischen Graphit- und Quarzstaub konzentrieren. GÜTTNER meint, daß dem Graphit potenzierende Eigenschaften bezüglich der schädigenden Einwirkungen des Quarzes zukommen. Damit stünde z. B. die früher von MASSHOFF geäußerte Feststellung im Einklang, daß Schwielenerweichung bei reinen Silikosen selten ist. Ob es etwa umgekehrt sein könnte und Graphitstaub durch Anwesenheit geringer Quarzmengen aktiviert wird, läßt sich sicherlich nicht beweisen. Es ist auch gar nicht als wahrscheinlich anzunehmen. Alle bei Graphitstaublungen erhobenen Befunde ordnen sich zwanglos der eventuell potenzierten Quarzwirkung ein. Es scheint nicht einmal so zu sein, daß der bloße Fremdkörperreiz, den reinen Graphitstaub auszulösen imstande wäre, in jedem Falle vorliegt. Riesenzellbildungen und asteroide Körperchen würden darauf hinweisen; sie fehlten sowohl in den Fällen GÜTTNERs als auch in dem vorliegenden.

Daher darf man sagen, daß es „graphitstaubspezifische" Lungenveränderungen nicht gibt. (In diesem Zusammenhang sei auch nochmals auf Abb. 5 der vorliegenden Arbeit verwiesen.) Entscheidend bleibt, vor allem nach den Untersuchungen RÜTTNERs und BAUMANNs, die gleichzeitige Anwesenheit von Quarz im Gewebe. Dies wird auch in der bereits zitierten Arbeit RÜTTNERs bezüglich der Pneumokoniosen von Gießereiarbeitern bestätigt. Hierbei hebt er abschließend eindeutig hervor, Quarz sei für die Entstehung *aller* Pneumokoniosen der wichtigste Faktor.

Nach alledem muß somit der Begriff der Graphitpneumokoniose als unvollständig abgelehnt werden. Abweichungen des Kieselsäuregehaltes bedingen wohl in bezug auf die krankhaften Lungenveränderungen

Unterschiede des Grades, nicht aber der grundsätzlichen histologisch faßbaren Vorgänge.

Anders ausgedrückt: „Graphitstaublungen" sind, soweit bisher bekannt, stets „Graphitsilikosen". Ihr typisches Erscheinungsbild bleibt vom wechselnden Mengenverhältnis zwischen Graphit und Quarz im Prinzip unberührt.

Zusammenfassung

Es wird über einen weiteren Sektionsfall von sog. Graphitpneumokoniose ausführlich berichtet. Die Frage nach graphitspezifischen Lungenveränderungen ist nach Vergleich mit den histologischen Bildern früherer Sektionsfälle und des eigenen dahingehend zu beantworten, daß reine Graphitpneumokoniosen nicht vorkommen. Erhärtend werden die neuen experimentellen Ergebnisse RÜTTNERs und BAUMANNs herangezogen, wonach reiner Graphitstaub keine fibroplastischen Gewebsreaktionen auslöst.

Es wird daher vorgeschlagen, den Ausdruck „Graphitpneumokoniose" fallen zu lassen und die diesbezüglichen Lungengewebsveränderungen als „Graphitsilikose" zu bezeichnen.

Literatur

[1] DUNNER, L.: Pneumokoniose bei Reinigern von Schiffskesseln. Med. Klin. **1952**, 706. — [2] DUNNER, L., and D. J. T. BAGNALL: Graphite Pneumoconiosis complicated by cavitation due to necrosis. Brit. J. Radiol. **19**, 615 (1946). — [3] GÜTTNER, H. G.: Pneumokoniose durch Graphitstaub. Zbl. Path. **90**, 108 (1953). — [4] HARDING, H. E., and G. B. OLIVER: Changes in tbc lungs produced by natural graphite. Brit. J. Industr. Med. **6**, 91 (1949). — [5] JAFFÉ, F. A.: Graphite pneumoconiosis. Amer. J. Path. **27**, 5 (1951). — [6] KOOPMANN, H.: Beitrag zur Frage der Pneumokoniosen. Virchows Arch. **253**, 423 (1924). — [7] MASSHOFF, W.: Das Schicksal silikotischer Schwielen. Frankf. Z. Path. **63**, 235 (1952). — [8] RAY, S. C., KING, E. J., and C. V. HARRISON: The action of small amounts of quarz and larger amounts of coal and graphit on the lungs of rats. Brit. J. Med. **8**, 68 (1951). — [9] RÜTTNER, J. R.: Foundry workers pneumoconiosis in Switzerland. Arch. of Industr. Hyg. **9**, 297 (1954). — [10] RÜTTNER, J. R., u. A. BAUMANN: Tierexperimentelle Studien zur Wirkung von amorpher colloidaler und kristalliner Kieselsäure. Schweiz. Z. allg. Path. **17**, 352 (1954).

Dr. WILHELM HAFERLAND, Patholog. Institut der Med. Akademie Dresden

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 63—71 (1957)

Aus der Universitätspoliklinik, Abteilung für Gewerbehygiene, Prag
(Vorstand: Prof. Dr. TEISINGER)

Das klinische Bild bei Vergiftung mit organischen Phosphorverbindungen*

Von
A. FRIBORSKÁ-WAELSCHOVÁ, Prag

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 7. August 1957)

Während des letzten Krieges wurden organische Phosphorverbindungen von SCHRAEDER zusammengestellt. Die diesen Stoffen gemeinsame Eigenschaft ist die Hemmung der Cholinesterase. Einige von ihnen werden therapeutisch angewendet, andere finden als Insekticide ihre Verwendung.

Über die Wirkung dieser Stoffe gibt es auf pharmakologischem Gebiete reiche Literatur. Zahlreiche Autoren fanden, daß organische Phosphorverbindungen sowohl Acetylcholinesterase als auch Cholinesterase hemmen; es ist aber nicht möglich, alle Vergiftungserscheinungen auf dieser Grundlage zu erklären. Darauf wollen wir noch später zurückkommen.

Mit der toxischen Wirkung organischer Phosphorverbindungen befassen sich mehr theoretische Arbeiten als klinische, welche hauptsächlich kasuistisch sind.

Bei Vergiftungen findet man Bradykardie, welche durch spezifische Wirkung, nämlich durch Excitation intrakardialer Synapsen des Vagus entsteht; weiter besteht Bronchospasmus und Hyperperistaltik, hervorgerufen durch Muscarin und Nicotinwirkung. Es können auch Krämpfe auftreten, die zentralen Ursprungs sind. Fasciculäre Muskelkontraktionen sind Folge von Nicotinwirkung. In der Mehrzahl der Fälle wurde Hypotension verzeichnet. Es ist allgemein bekannt, daß Acetylcholin zweierlei Wirkung hat, nämlich Muscarinwirkung auf glatte Muskulatur und Drüsen; Nicotinwirkung auf Nervensynapsen und quergestreifte Muskulatur.

Das pathologisch-anatomische Bild ist nur in wenigen Fällen bekannt (JANTZEN[5]). Es wurden Lungenödem, zahlreiche Blutergüsse in die Pleura, Leberparenchymschäden, akute Herzdilatation beschrieben. Einen kompletten pathologisch-anatomischen Befund geben experimentelle Arbeiten, die wir später anführen werden.

* Vorgetragen am 18. 4. 57 in der gemeinsamen Sitzung der internistischen und neurologischen Sektion der Gesellschaft J. E. PURKYNĚ in Prag.

In dieser Arbeit beschreiben wir 11 Fälle von Vergiftungen mit organischen Phosphorverbindungen. Die Patienten wurden teilweise in den Krankenhäusern von Kladno (Primarius: Dr. Jindrák), in Rakovnik (Primarius: Dr. Humhal) und auf der Klinik für Berufskrankheiten in Prag (Prof. Dr. Teisinger) behandelt. Sechs dieser Patienten wurden nach ihrer Entlassung auf unserer Abteilung weiter beobachtet.

Die in der Klinik aufgenommene Patientin war bei der Herstellung eines Miotikums „Soluglaucid" (Paraoxon) tätig. Die anderen beim Bespritzen von Hopfen, mit Ausnahme einer Frau, die 2 Tage nach dem Spritzen Hopfentriebe auf ein Gerüst aufreihte. Alle Beteiligten waren nicht genügend geschützt, die Arbeitskleider und Masken waren unzureichend. Als Insekticid wurde Systox und Ekatox 20 verwendet. Außerdem wurde noch etwas Kuprikol beigemischt. Dieser Stoff wurde von der Weltorganisation FADA im Jahre 1955 in die Gruppe nichttoxischer Präparate eingereiht; aus diesem Grund befassen wir uns nicht mit ihm.

Ekatox und Systox sind organische Phosphorverbindungen, erstere wird in 0,1%iger Lösung benützt, wobei das Konzentrat 20% Ekatox enthält. Demnach beträgt der wirksame Stoff 0,02%. Das Konzentrat des Systox ist 50%ig und besteht aus einer Mischung von Systox I (70%) und Systox II (30%). Systox II, eine Oxyform, ist 5mal giftiger als Systox I. Er wird in 0,05%iger Lösung angewendet, so daß der wirksame Stoff 0,025% ausmacht.

Die Vergiftungen, von denen wir berichten, haben wir in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe. Leichte Formen, bei welchen der klinische Verlauf ein leichter war und die später festgestellten Beschwerden oder Befunde eine andere Ätiologie haben. In einem Fall ist es zweifelhaft, ob überhaupt eine Intoxikation vorlag.

Es handelt sich um die Patientin M. J., 39 Jahre alt, die 2 Tage nach dem Bespritzen Hopfentriebe auf das Gerüst aufreihte. Nach $2^1/_2$stündiger Arbeit bekam sie Schwindelanfälle, Nausea, und wurde ohnmächtig. Nach Applikation irgendeiner Injektion kam sie sofort wieder zum Bewußtsein. Ihre späteren Beschwerden waren ganz untypisch. Drei Monate nach dem Ereignis wurde sie auf unserer Abteilung untersucht. Der interne Befund war normal, neurologisch wurde eine migränöse Cephalgie, mit größter Wahrscheinlichkeit verursacht durch Bandscheibenschaden, und ein lumboischiadisches Syndrom festgestellt.

Ein weiterer Patient (K. A.) dieser Gruppe ist 59 Jahre alt. Er hatte nur leichte Anzeichen einer Vergiftung und wurde nach einem Tage aus dem Krankenhaus entlassen. Unser Befund 4 Monate nach der Erkrankung zeigte Veränderungen auf arteriosklerotischer Grundlage (angiopathia sclerotica retinae, atheroma aortae). Der neurologische Befund (leichte extrapyramidale Zeichen) entspricht einer Arteriosklerose.

Der nächste Fall (V. R.) ist eine 68jährige Frau, die bewußtlos ins Krankenhaus eingeliefert wurde, sie war beim Zerstäuben von Ekatox beschäftigt gewesen. Diese Patientin war schon früher in ärztlicher Behandlung wegen Hochdruck. Am 12. Tage nach der Einlieferung starb sie. Dem klinischen Bilde nach schlossen

wir, daß es sich um eine Blutung ins Gehirn handelte (blutiger Liquor, symmetrische schlaffe zentrale Paraparese der Extremitäten, Paresis nervi VI.). Die Cholinesterasewerte waren normal. Die Sektion ergab massive Blutung in die Hirnkammern.

Bei 2 weiteren Patienten (H. M., Z. M.) war der Verlauf der Erkrankung ein leichter. Erbrechen und kurzdauernde Durchfälle waren die einzigen Symptome. Beide Kranken wurden gesund aus dem Krankenhaus entlassen.

In dieser Kategorie waren also im ganzen 5 Fälle, von denen 2 in unserer weiteren Beobachtung blieben.

2. Gruppe. Mittelschwere bis schwere Intoxikationen. Sie enthält das Verzeichnis von 5 Patienten, entweder deshalb, weil der klinische Verlauf der Vergiftung ein schwerer war (2 Personen) oder weil die Folgen lange überdauerten und ihr kausaler Zusammenhang sehr wahrscheinlich ist.

Bei einem 16jährigen Knaben (S. V.) waren die Vergiftungserscheinungen besonders schwer. Am Nachmittag des 2. Arbeitstages beim Bespritzen eines Hopfenfeldes mit Systox fühlte er sich plötzlich unwohl, bekam Magenkrämpfe, Muskelkrämpfe und begann zu erbrechen. Bei der Einlieferung ins Spital war der Blutdruck 140/100, Puls 90/min. Der Patient war mit Schweiß bedeckt und benommen, es waren Miosis und Muskelzuckungen in den unteren Gliedmaßen vorhanden. Trotz intensiver Therapie (Kardiaka, Calcium, Mg-Devenan) verschlimmerte sich sein Zustand, es entwickelte sich Lungenödem, der Blutdruck stieg auf 170/130 an, Puls auf 180/min. Am Herzen war Galopprhythmus hörbar, der 48 Std anhielt. Große Gaben von Atropin wurden am 2. Tage des Krankenhausaufenthaltes verabreicht, Parpanit am 3. Tage, daneben Kardiotonika, Infusion und Transfusion. Trotzdem erholte sich der Patient nur sehr langsam. Tiefe Bewußtlosigkeit dauerte 6 Std, ein Dämmerzustand beinahe 2 Tage. Die Temperatur stieg auf 38,6° C an. Nach Abklingen des akuten Stadiums am 6. Tag war der Blutdruck 110/55, Puls 66/min, aber beim bloßen Aufsetzen stieg er sofort auf 120/min an. Weiter wurde Muskelrigidität, Hyporeflexie und leichte Ataxie festgestellt. Das EKG zeigte eine Myokardschädigung. Bei der Entlassung war das EKG normal, Leberfunktionsprüfungen zeigten keine Abweichungen von der Norm. Auf unserer Abteilung wurde er 2 Monate später zum ersten Mal und wiederholt während weiterer 4 Monate untersucht. Seine Klagen über Müdigkeit, Reizbarkeit, Atembeschwerden beim Stiegensteigen, Stechen in der Herzgegend nahmen ständig ab. Objektiv konnten wir eine Labilität des Blutdruckes feststellen (Hypo- bis Normotonie), weiter war eine Tachykardie vorhanden. Das EKG, Leberfunktionsprüfungen waren normal. Der neurologische Befund bei der 1. Untersuchung zeigte ein disperses Syndrom mit kleinen Pyramidenzeichen, extrapyramidalen und vegetativen Symptomen. Bei späteren Kontrollen war ein Abnehmen der subjektiven Klagen und der objektiven Befunde, insbesondere der extrapyramidalen Symptome, festzustellen.

Bei einem 17jährigen Knaben (S. B.) fanden wir langdauernde Folgeerscheinungen nach einer leichten Vergiftung. Die Arbeitsweise war dieselbe wie beim vorhergehenden Patienten. Die ersten Anzeichen einer Vergiftung manifestierten sich erst am Abend des 2. Arbeitstages. Magenkrämpfe, Erbrechen, starker Kopfschmerz stellten sich ein. Bei der Einlieferung ins Krankenhaus war der Blutdruck 150/100, Puls 70/min. Der neurologische Befund verzeichnete eine Anisocorie (die rechte Pupille war enger als die linke), herabgesetzte Reflexe der unteren Extremitäten, ein positives Babinsky-Zeichen. An den oberen Extremitäten war der Befund normal. Am nächsten Tag zeigte sich eine zentrale Parese des

rechten Facialis. Die Therapie war analog wie im vorhergehenden Fall. Bei der Entlassung wurde noch immer eine Abschwächung der Reflexe L_2—S_2, hauptsächlich rechts gefunden. Die Facialislähmung dauerte an. Der sonstige Befund einschließlich EKG und Leberprüfungen war normal. Auf unserer Abteilung wurde dieser Patient zum ersten Mal und wiederholt während weiterer 4 Monate untersucht. Seine Klagen beschränkten sich auf Atemnot beim Stiegensteigen. Wir fanden, daß der Blutdruck konstant war, der Puls allerdings verlangsamt. Die Facialislähmung blieb bestehen, ebenso die Abschwächung der Reflexe der unteren Extremitäten, weiter ein kleindisperses Syndrom, bei welchem extrapyramidale Zeichen und vegetative Symptomatologie dominierten. Bei späteren Untersuchungen besserte sich der neurologische Befund, Reste der Facialislähmung bleiben aber bestehen.

Bei einem 29jährigen Mann (T. J.) war das Bild der Intoxikation ein schweres. Nach 14tägiger Arbeit, und zwar Bespritzen von Hopfen, wurde ihm schlecht, er begann zu erbrechen, es stellten sich Durchfälle ein. Bei Einlieferung ins Spital war er stark benommen, der Gang abasisch, Miose vorhanden. Der Blutdruck war normal, der Puls verlangsamt. Die Aktivität der Cholinesterase war um 75% verringert. Leider befolgte dieser Patient nicht unsere Aufforderung zwecks Nachuntersuchung.

Eine 19jährige Frau (N. J.), ebenfalls beschäftigt beim Bespritzen von Hopfen, erlitt eine leichte Vergiftung, aber 3 Monate nachher stellten wir eine fruste zentrale Hemiparese fest.

Die Zeichen von Intoxikation waren bei einem 18jährigen Mann (J. J.), welcher auf demselben Arbeitsplatz beschäftigt war, auf Abgeschlagenheit und mäßiges Erbrechen beschränkt. Fünf Monate später klagte er über große Müdigkeit und Reizbarkeit. Der neurologische Befund verzeichnete ein neurasthenisches Syndrom, allgemeine Hyperreflexion und kleine Pyramidenzeichen.

Die 26jährige (P. E.) Angestellte nahm die Apparatur auseinander, in welcher sie Soluglaucid destilliert hatte. Bald nachher verspürte sie Unwohlsein, starken Schweißausbruch und begann zu erbrechen. Sie bekam Schüttelfrost und Zucken in den Augenlidern. Der Arzt, der sie vor der Einlieferung in die Klinik behandelte, beschrieb Hypotension und Bradykardie. Dieser Befund wurde aber bei der Aufnahme nicht bestätigt, im Gegenteil wurde eine Pulsbeschleunigung festgestellt. Miose war vorhanden, auch starkes Schwitzen. Der neurologische Befund war normal. Diese Patientin hatte ein Absinken des Cholinesterasespiegels um 70%.

Die neurologischen Untersuchungen der von uns beobachteten Patienten vollführte Dr. Klimková-Deutschová (Neurologische Klinik der Karls-Universität Prag, Vorstand: Akademiker Prof. Dr. Henner). Ihr Gutachten ist wie folgt: „Im Verlauf des akuten Stadiums handelte es sich bei schweren Vergiftungen um eine starke Schädigung des Zentralnervensystems, verbunden mit Bewußtlosigkeit, Muskelzuckungen in den Extremitäten und ausgeprägten Pupillensymptomen, meistens Miose. Dieses schwere Anfangsstadium war der Ausdruck eines Mesodiencephalen- und Stammsyndromes, bei sich entwickelndem Hirnödem. Die späteren neurologischen Kontrollen wiesen vegetative Störungen auf, die durch zentrale Wirkung besonders auf das Diencephalon entstehen konnten. Die restlichen Symptome wiesen auf eine disperse

Störung hin, zumeist ebenfalls im Hirnstamm lokalisiert. Am längsten überdauerte das neurasthenische Syndrom als Zeichen einer Störung der Rindenafferentation bei Stammläsion."

Wie aus den angeführten Fällen ersichtlich ist, kann die Wirkung der organischen Phosphorverbindungen nicht nur mit Vagotonie erklärt werden. Dies ist allerdings nicht verwunderlich, denn Acetylcholin ist nicht nur der einzige und auch nicht nur ein bloßer Übermittler von Nervenerregung.

In manchen von uns beobachteten Fällen fanden wir Hypertension, gefolgt von Normo- bzw. Hypotension. Oft wurde Tachykardie verzeichnet. Störungen des Nervensystems waren bei fast allen Patienten vorhanden. Ähnliche „paradoxe" Anzeichen sind in der Literatur beschrieben. Jaethe[4] beschreibt Hypertension. Dixon[2] führt 2 Fälle von schweren Vergiftungen mit Mydriasis, Tachykardie bzw. Hypertension an. Bei einem Patienten erfolgte nach Atropinisierung erst Pupillenenge, bei weiterem Verabfolgen von Atropin Pupillenerweiterung. Cholinesterasewerte waren in beiden Fällen herabgesetzt.

Bei flüchtiger Beurteilung ließen sich die kardiovasculären Störungen durch die Nicotinwirkung von Acetylcholin erklären. Es ist bekannt, daß Acetylcholin durch Gefäßerweiterung Blutdrucksenkung hervorruft (Muscarinwirkung). Nach Verabfolgen von Atropin verschwindet der Muscarineffekt und die Nicotinwirkung tritt in den Vordergrund. Diese verursacht durch Splanchnicusreiz eine Adrenalinausschwemmung. Ähnlich könnte auch die Tachykardie erklärt werden. Aus der Literatur ist es bekannt, daß der Vagus präganglionäre Fasern den parasympathischen und sympathischen intrakardialen Ganglien liefert. Atropinisierung ruft durch Vagusreiz Herzbeschleunigung hervor (Heymans[3]). In dem von Jaethe[4] zitierten Fall und bei einigen unserer Patienten waren Tachykardie und Hypertension vorhanden, bevor Atropin appliziert wurde.

Dies mit einem Kompensations- oder Hyperkompensationsmechanismus im Sinne des Adaptationssyndroms erklären zu wollen oder aber mit einem Überkreuzen von Muscarin- und Nicotinwirkung, scheint uns zu allgemein zu sein. Unserer Meinung nach ist es nötig, die Ursachen dieser Symptome in tieferen Zusammenhängen zu suchen.

Das System Acetylcholin-Cholinesterase-Cholinacetylase (im weiteren als Acetylcholinsystem bezeichnet), ist sicher nicht nur ein Übermittler von Nervenreizübertragung, sondern hat für den Organismus noch andere Bedeutung. Diese Annahme unterstützt die Tatsache, daß Acetylcholin nicht nur bei allen höheren Lebewesen, sondern auch in den verschiedenen Geweben vorkommt. Es ist auch in Geweben ohne Innervation, so in experimentell erzeugten Tumoren, Schimmelpilzen,

Trypanosomen (Švec[9]), nachgewiesen. Selbstverständlich ist es im Myokard vorhanden und zwar in gebundener (Präkursor) und freier Form. In den Vorhöfen des Herzens ist seine Menge 2—3mal größer als in den Kammern. Es wird angenommen (Rothschuh[8]), daß es folgende Funktionen hat:

a) Mitbeteiligung bei Übertragung des Vagusreizes.

b) Mitbeteiligung beim Entstehen und Übertragen von Nervenreizen.

c) Mitbeteiligung beim Erhalten des Gleichgewichtes von Reiz und Kontraktion.

Zwischen der Herztätigkeit und der Acetylcholinsynthese ist eine gewisse Abhängigkeit vorhanden (Burn, zitiert nach Švec[8]). Das Herz kann so lange arbeiten, als das Myokard Acetylcholin bis zu einem Schwellenwert synthetisieren kann. Man nimmt an, daß ein enger Zusammenhang des Acetylcholinsystems und des Kohlenstoffwechsels besteht. Cholin, welches zur Herstellung von Acetylcholin nötig ist, stammt von Lecithin und Sphingomyelin, den Phosphatiden der Myelinscheide der Nerven (Muralt[6]). Bei Nervenerregung wird Cholin freigesetzt. Die Acetylgruppe des Acetylcholins stammt von der Essigsäure, diese wiederum entsteht durch katalytische Wirkung der Cocarboxylase (Aneurindiphosphat) aus Brenztraubensäure. Die Energiequelle ist das ATP-ADP-System.

Aus den angeführten Erwägungen geht hervor, daß das Acetylcholinsystem mit dem Kohlenstoffwechsel zusammenhängt und daß eine Störung in diesem System Störungen im Acetylcholinsystem hervorruft. Bei Mangel von Aneurindiphosphat ist die oxydative Decarboxylierung der Brenztraubensäure gehemmt, und ihr Spiegel steigt an. Acetylcholin aktiviert die Adenosintriphosphatase, also auch hier ist ein Zusammenhang zwischen Kohlenstoffmetabolismus und dem Acetylcholinsystemen.

Was Aneurin betrifft, so besteht ein engerer Zusammenhang zwischen diesem und Acetylcholin als Stoffwechselprodukten der Brenztraubensäure. Muralt[6] isolierte Aneurin bei Vagusreiz und nannte ihn den zweiten Stoff. Er schreibt ihm die Rolle eines physiologischen Hemmstoffes des Vagus zu. Er führt an, daß Acetylcholin und Aneurin da Antagonisten sind, wo Acetylcholin hemmend wirkt, Synergisten jedoch dort, wo Acetylcholin fördernd wirkt. Den pharmakodynamischen Wirkungen widmet er zusammen mit Cottier eine besondere Arbeit[1], in welcher er beweist, daß Aneurin als Antagonist des Acetylcholins nicht sympathikomimetisch wirkt (die Wirkung bleibt nach Dihydroergotamin bestehen), auch nicht als Aktivator der Cholinesterase (Wirkung bleibt nach Eserin). Es geht also um eine atropinartige Wirkung.

Dieser Effekt tritt aber nicht auf, wenn das Verhältnis K:Ca zugunsten des Kaliums verschoben ist. Es scheint also, daß Aneurin und Kalium Antagonisten sind. MURALT führt weiter an, daß Aneurin in großen Dosen die Acetylcholinwirkung am Herzen vollständig hemmt, was bei Cocarboxylase dagegen nicht der Fall ist. Der Metabolismus des Aneurins und Acetylcholins ist bei Vergiftung des Nerven durch Monojodessigsäure verändert. Diese Säure ist nicht nur ein Phosphorylationsgift, sondern auch ein Hemmer der Cholinesterase.

Die angeführten Tatsachen führen uns zu dieser Arbeitshypothese: Durch organische Phosphorverbindungen werden Cholinesterasen, vielleicht auch Cholinacetylase gehemmt. Es kommt zum Ansteigen des Acetylcholinspiegels und damit zur Vagusreizung. Diese wiederum hat erhöhte Bildung von Aneurin zur Folge, ebenso wie von Kalium und des Muraltstoffes A^4. Durch Eingreifen der Organophosphate in enzymatische Systeme wird Aneurin nicht phosphorylisiert, und Cocarboxylase wird nicht synthetisiert. Aus diesem Grund steigt der Spiegel des Aneurins an. Dieser kompensiert dank seiner Atropinwirkung den Muscarineffekt, und es bleibt die Nicotinwirkung bestehen.

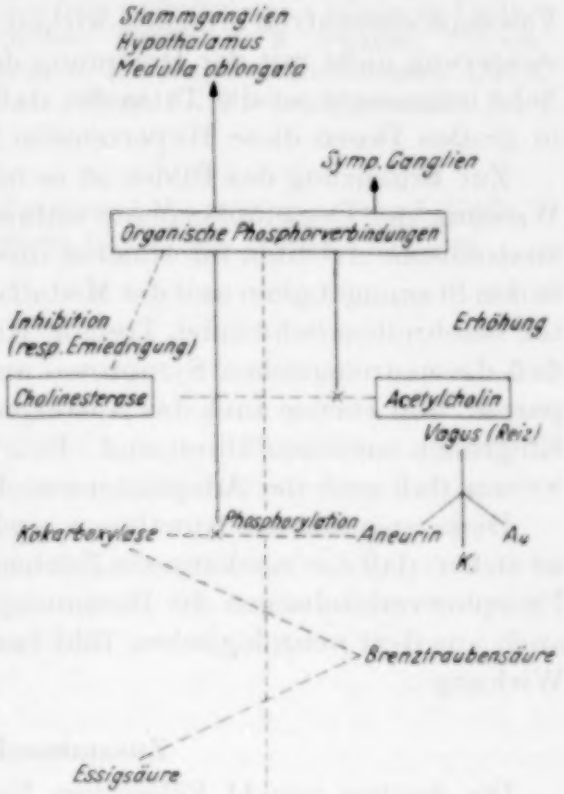

Abb. 1

Diesen Ausführungen nach greifen organische Phosphorverbindungen in Phosphorylationsgeschehen ein. Es würde also bedeuten, daß die Phosphorylisierung des Aneurins verhindert sei und die Brenztraubensäure ansteigen würde. Für diese Hypothese spricht auch die Tatsache, daß Stoffe, die die Cholinesterase hemmen, auch die Intensität der Atmung des isolierten Kaninchenhirns bedeutend erniedrigen. Die Herabsetzung der Atmung ist aber nicht proportional der Verhinderung der Cholinesterasen. Wir führen dies deshalb an, weil die Minderung der Gewebsatmung auch mit Anhäufen der Brenztraubensäure und der Störung des Kohlenstoffwechsels zusammenhängt.

Es ist aber auch eine andere Erklärung möglich. Paulet[7] stellte experimentell fest, daß TEPP, einem normalen Tier injiziert, Hypertension ohne Pulsverlangsamung hervorruft; später entsteht artrioventriculärer Block und dann isoventriculärer Rhythmus. Erst in diesem Stadium stellt sich Bradykardie, plötzlicher Abfall des Blutdruckes und Versagen des Herzens ein. Nach genauem Analysieren aller Momente, die zu einer Hypertension führen könnten, kommt er zu der Ansicht, daß Organophosphate auf die sympathischen Ganglien und Vasomotorenzentren erregend wirken. Er nimmt an, daß die Blutdrucksteigerung nicht mit der Hemmung der Cholinesterase zusammenhängt. Sehr interessant ist die Tatsache, daß präventiv verabreichtes Thiamin in großen Dosen diese Hypertension hemmt.

Zur Ergänzung des Bildes ist es nötig, auch auf eine andere zentrale Wirkung der Organophosphate aufmerksam zu machen. Pathologisch-anatomische Arbeiten informieren uns über Degenerationserscheinungen in den Stammganglien und der Medulla oblongata. Experimentelle Arbeiten beschreiben Schwindel, Tremor, Krämpfe und Koma. Wir nehmen an, daß die neurologischen Symptome unserer Patienten, z. B. die Facialisparese, und ebenso auch das Ansteigen der Temperatur auf ein zentrales Eingreifen zurückzuführen sind. Es ist allerdings nicht von der Hand zu weisen, daß auch der Adaptationsmechanismus eine gewisse Rolle spielt.

Diese angeführten Annahmen sind bloß eine Arbeitshypothese. Es ist sicher, daß das markanteste Zeichen bei Vergiftungen mit organischen Phosphorverbindungen die Hemmung der Cholinesterasen ist; wie aber auch aus dem neurologischen Bild hervorgeht, ist dies nicht die einzige Wirkung.

Zusammenfassung

Die Analyse von 11 Fällen von Vergiftungen mit organischen Phosphorverbindungen zeigt, daß die Wirkung dieser Stoffe sich nicht eindeutig und ausschließlich mit Hemmung der Cholinesterasen und nachfolgender Vagotonie erklären läßt. Bei einigen Patienten sahen wir Tachykardie und Hypertension, Temperaturanstieg und Myokardschäden. Bei fast allen waren neurologische Störungen vorhanden. Wir wiesen auf den engen Zusammenhang zwischen dem Acetylcholinsystem und dem Kohlenstoffwechsel hin. Es wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, daß es zur Hemmung der Phosphorylierung des Aneurins kommt und so zu einer Störung des Kohlenstoffwechsels (als Folge Myokardschädigung), ferner zum Ansteigen des Aneurins, welches atropinartige Wirkung entwickelt (Erklärung der Tachykardie und Hypertension). Auf Grund von Literaturangaben machten wir aufmerksam, daß Organophosphate die sympathischen Ganglien und die Zentren im Gehirn reizen, worauf wir die neurologischen Symptome und das Fieber zurückführen.

Literatur

[1] Cottier, H., u. A. v. Muralt: Über die anticholinergische Wirkung des zweiten bei Vagusreizung freigesetzen Stoffes. Helvet. physiol. Acta **6**, 222 (1948).— [2] Dixon, E.M.: Dilatation of the pupils in parathion poisoning. J. Amer. Med. Assoc. **1957**, 444. — [3] Heymans, J. F.: Mécanisme de la tachycardie par acétylcholine. Arch. internat. Pharmacodynamie **79**, 486 (1949). — [4] Jaethe, B.: Zur Therapie der Vergiftung mit E 605 beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1953**, 577. — [5] Jantzen, G.: Beitrag zur Symptomatologie der E 605-Vergiftung des Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1951**, 1601. — [6] Muralt, A. v.: Die Sinalübermittlung der Nerven. Basel 1947. — [7] Paulet, G.: Nouvelle contributions a létude de l'action pharmacologique de tétraethyl pyrophosphat. TEPP. Arch. internat. Pharmacodynamie **97**, 157 (1954). — [8] Rotschuh, K. E.: Das herzmuskeleigene Azetylcholin. Pflügers Arch. **260**, 374 (1955). — [9] Švec, F.: Farmakodynamika, Bd. I u. II. Bratislava 1953 u. 1954.

Dr. A. Friborská-Waelschová, Prag I (ČSR),
Rytířská 12. oddeléni nemoci z povolání

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 72—85 (1957)

Aus der Neurologischen Klinik der Karls-Universität Prag
(Vorstand: Akademiker Prof. Kamil Henner)

Der Einfluß von Strahlen auf das Nervensystem*

Von
Eliška Klimková-Deutschová, Prag

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. August 1957)

Neurotisierende Einflüsse aus dem Lebensmilieu des Menschen sind so alt wie die Geschichte der Menschheit selbst. Im Mittelalter waren es hauptsächlich Infektionskrankheiten, verschiedene Epidemien, z. B. Cholera, Pest usw., und die Angst vor denselben, die das ruhige Leben störten. In unserem modernen Zeitalter, dem sog. Atomzeitalter, könnte sich störend und neurotisierend die Angst vor unbekannten Einflüssen neuer Energiequellen auswirken. Der neuzeitlichen Medizin gelang es, die meisten Infektionskrankheiten zu bekämpfen oder gar gänzlich zum Verschwinden zu bringen. In dem Ausmaße, wie die Infektionen an Wichtigkeit verlieren, treten neue Stoffe und Arbeitsprozesse in der sich stürmisch entwickelnden Industrie in den Vordergrund unserer Interessen. In der Neurologie befassen wir uns daher heute auch intensiver mit Gesundheitsschäden, die mit dem äußeren Milieu, besonders mit dem Arbeitsprozeß, im Zusammenhang stehen.

Schäden aus dem chemischen oder physikalischen Milieu, insofern sie das Nervensystem betreffen, sind Gegenstand der Forschung in der industriellen Neurologie. Während über Berufsschäden am Nervensystem auf Grund von toxischen Veränderungen bereits eine reiche Literatur zur Verfügung steht, finden wir relativ wenige Quellen über das Studium der Einflüsse verschiedener Arten von Strahlen auf den menschlichen Organismus unter den üblichen Arbeitsbedingungen. Besonders in neurologischer Hinsicht sind diesbezüglich Berichte sehr spärlich. Und doch verlangt die Dringlichkeit des Problems eine genaue Forschung gerade in den Gebieten, welche einen wesentlichen Bestandteil unserer modernen Zivilisation bilden.

Wir wollen uns in der vorliegenden Arbeit mit einigen Arten von Strahlen befassen, mit welchen der Arbeitende bei der Ausübung des ärztlichen oder technischen Berufes in Berührung kommt. Selbstverständlich können wir nicht in einem kurzgefaßten Referat eingehend und systematisch den Einfluß jeder bekannten Strahlenart behandeln.

* Vorgetragen am 18. 4. 57 in der gemeinsamen Sitzung der internistischen und neurologischen Sektion der Gesellschaft J. E. Purkyně in Prag.

Wir wählten für unsere Mitteilung die Ergebnisse von Untersuchungen einer Gruppe von Arbeitenden mit *ionisierenden Röntgen- und Radiumstrahlen*. Es handelte sich meistens um Ärzte und ärztliches Hilfspersonal. In einer anderen Gruppe beobachteten wir den Einfluß von elektromagnetischen *Ultrakurzwellen* von Zentimeter-Wellenlänge.

Die *Radiumschäden* haben in der Neurologie besonders durch lokale Neuritiden Bedeutung. Wir beobachteten diese Nervenschäden gewöhnlich bei Applikation von Radium in der Nähe eines Nerven. In solchen Fällen finden wir destruktive Prozesse an den Myelinscheiden und an den Achsenzylindern. Diese Veränderungen sind nicht gleich bemerkbar, sie zeigen sich erst 20—30 Tage nach der Bestrahlung oder auch später. Oft leidet die Sensibilität. Die Störungen derselben und Dysästhesien sind deutlicher ausgeprägt als Motilitätsstörungen. Trophische Veränderungen können noch nach vielen Monaten eintreten und sogar chronisch werden. Bei richtiger Dosierung und guter Filtration kommt es jedoch nicht zu solchen degenerativen Veränderungen.

In ärztlichen Kreisen sind genügend Veränderungen der internen Organe bekannt, die bei der Arbeit mit ionisierenden Strahlen, besonders mit den *Röntgenstrahlen* entstehen, z. B. Verbrennungen, Teleangiektasien, carcinomatöse Wucherungen oder Generationsveränderungen nach tiefer Bestrahlung. Für den Neurologen ist es von Wichtigkeit, daß Blutveränderungen, wie z. B. Anämie oder Leukämie im chronischen Verlauf der Strahlenkrankheit mit charakteristischen Systemkrankheiten verbunden sind. Es sind dies die bekannten Strangläsionen mit typischen Veränderungen der Hinterstrangfasern und der Pyramidenbahnen. Betreffs der enzymatischen und humoralen Veränderungen oder der genetischen Schäden verweisen wir auf die wertvollen Arbeiten über den Einfluß ionisierender Strahlen aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Vorstand Prof. Dr. Teisinger, in Prag, besonders auf die theoretischen Arbeiten von Müller[24, 25], Lengler u. a.

Bevor wir zu unseren Erfahrungen bei Arbeitenden mit *elektromagnetischen Zentimeterwellen* übergehen, wollen wir schematisch das elektromagnetische Spektrum darstellen. Aus demselben ergibt sich die Einteilung verschiedener Arten von Strahlenenergie entsprechend ihrer Wellenlänge (s. Tabelle 1).

Nach dieser Skala befinden sich im Spektrum gleich nach den Gamma- und Röntgenstrahlen die *ultravioletten Strahlen*, deren Wirkung den Ärzten geläufig ist. Es ist nötig darauf hinzuweisen, daß die biologische Wirkung der ultravioletten Strahlen durch die Stimulierung der Nervenendapparate in der Haut zustande kommt. Damit sind Veränderungen des vegetativen Nervensystems verbunden. Außerdem finden wir eine Systemreaktion durch Penetration und Absorption in den Coriumcapillaren. Die Strahlen beeinflussen die Photoaktivation des Hautsterols (Hess und Poncher). Eine Reihe von Forschern hat bewiesen, daß die

bestrahlte tierische oder menschliche Haut eine antirachitische Wirkung ausübt. Diese Wirkung ist von dem Intaktsein des Nervensystems und des vaskulären Apparates unabhängig. Der Einfluß der ultravioletten Strahlen ist hauptsächlich ein photochemischer und hängt mit der Wellenlänge zusammen.

Die in der Haut durch ultraviolette Strahlen freiwerdenden Stoffe verursachen die Erythemantwort der Haut. In der Industrie benützen wir, wie bekannt, diese Art von Bestrahlung bei Werktätigen zur Erhöhung ihrer Leistungsfähigkeit und manchmal als Ersatz von Sonnenstrahlen bei unter Tag arbeitenden.

Tabelle 1. *Elektromagnetisches Spektrum nach* OSBORNE *und* HOLMQUEST

Art der Strahlen	Wellenlänge in Angström*
Kosmische	weniger als 0,001
Gamma	0,1—1,4
Röntgen	0,1—120
Ultraviolett	120—2900
Sehbares Lichtspektrum	
Violett	4000—4500
Blau	4500—5000
Grün	5000—5500
Gelb	5500—6000
Orange	6000—6500
Rot	6500—8000
Infrarot	8000—15000
	15000—150000
Hertzwellen	1000000—3×10^{14}
Radiowellen	1×10^{11}—3×10^{14}
oder	10—30000 m

* 1 Angström = 0,0000001 mm

Einteilung des Spektrums nach der Wellenlänge von den Radiowellen zu den Lichtwellen (nach PRESSMAN).

Radiowellen	
Lange Wellen	über 3 km
Mittelwellen	3 km—200 m
Kurzwellen	50 m—100 m
Meterwellen	10 m—1 m
Zentimeterwellen	10 cm—1 cm
Millimeterwellen	10 mm—1 mm
Übergangswellen	1 mm—0,1 mm
Infrarote Wellen	100—0,75 mikr.

In der Tabelle 1 finden wir, dem Lichtspektrum folgend, *infrarote Strahlen*, welchen der Wellenlänge entsprechend die Hertzstrahlen angereiht sind und die Radiowellen, wie wir sie im Nachrichtenwesen verwenden. Die elektromagnetischen Radiowellen unterscheiden wir wieder nach der Wellenlänge in lange Wellen von ungefähr 3 km Länge, Mittelwellen im Bereiche von 3 km bis 200 m, Kurzwellen von 50—10 m und endlich Meterwellen, Dezimeterwellen, Zentimeter- und Millimeterwellen, welche sich bereits den infraroten Strahlen nähern.

Zentimeterwellen benützt man in folgenden Arbeitsgebieten: Bei der Radiolokation, bei der Arbeit mit Hochfrequenzgeneratoren, in der Elektronenlampenindustrie, bei der Metallverarbeitung, in der Lebensmittelindustrie (Backöfen mit Ausnützung der Zentimeterwellenenergie).

Generatoren mit Wellenlänge einiger Meter wie auch mit Zentimeterwellen werden in der Physiotherapie überall dort verwendet, wo wir eine Erwärmung der tiefliegenden Körperbestandteile erzielen wollen. Die betreffende Körperpartie wird entweder im elektrischen Feld von ultrahoher Frequenz gelagert und zwar zwischen Kondensatorscheiben oder direkt im elektromagnetischen Feld der sog. Induktotherme. Über den Wärmeeinfluß dieser Apparate gibt es eine umfangreiche Literatur. Der Vorgang kommt besonders in der Therapie zur Geltung, z. B. bei Neurolues und anderen Krankheiten, bei welchen Pyretotherapie angebracht ist.

Wichtig ist der Umstand, daß die Pulsionsstrahlen von hoher Frequenz dadurch tückisch sein können, daß es bei manchen Wellenlängen

zur Wärmeentwicklung nicht direkt an der Oberfläche der bestrahlten Stelle kommt, sondern in einem gewissen Abstand unter der Oberfläche. Es kommen daher nicht Oberflächenverbrennungen zustande, subjektiv wird auch kein Fieber empfunden, die betroffenen Personen klagen auch nicht unmittelbar nach der Bestrahlung über irgendwelche Schmerzen. Experimentelle Arbeiten haben nachgewiesen, daß für die Kurzwellen besonders wenig durchblutete Organe empfindlich und am meisten vulnerabel sind. Das Blut ist nämlich ein sehr wirksames Kühlmittel, welches die Wärme, die beim Strahlen entsteht, gut verteilt. Solche wenig durchbluteten Organe sind z. B. die Augenlinse, die Hohlorgane (Harn- und Gallenblase sowie Teile des Verdauungstraktes) (Salisbury, Clark, Hines [30] u. a.).

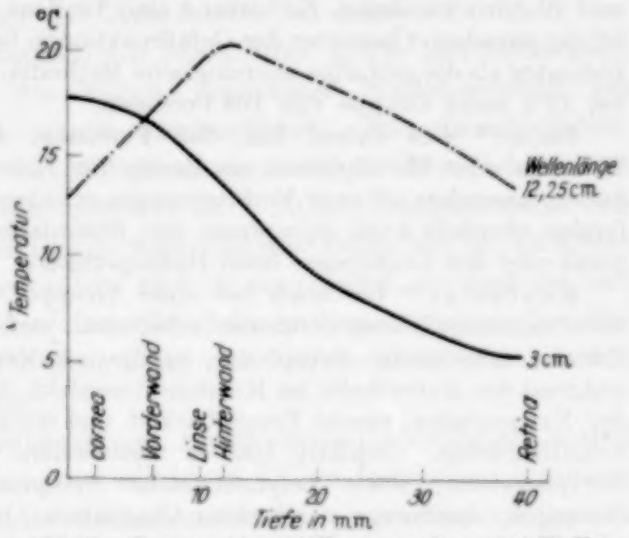

Abb. 1. Temperaturverteilung am Auge bei Wellenlänge von 3 und 12,25 cm nach Clark

Experimentell ist an Kaninchenaugen festgestellt worden, daß nach einer Exposition von 10 min Dauer bei einer Intensität von 3 Watt auf eine Fläche von 1 cm bei Wellenlänge 12 cm Katarakt zustande kommt. Diese Katarakte kommen nicht sofort zum Vorschein, sondern zeigen sich erst 3—10 Tage nach der Bestrahlung. Bei Menschen sind ähnliche schmerzlose Veränderungen der Augenlinse nach Infrarot-, Ultraviolett- und Röntgenstrahlen beobachtet worden.

Experimentell wurde auch nachgewiesen, daß für solche Strahlenschäden besonders die Wellenlänge ausschlaggebend ist. Es können hier nicht genau die technischen Einzelheiten erörtert werden. Stattdessen bringen wir ein Schema der Tiefenwirkung der Strahlen im Experiment am Auge des Rindes nach Clack. Aus den in Abb. 1 aufgezeichneten Kurven ergibt sich, daß bei einer Wellenlänge von 3 cm sich die höchste Temperatur nahe der Oberfläche entwickelt, so daß es zu einem Wärmegefühl kommt. Dagegen ist bei der Wellenlänge von 10—12 cm der höchste Temperaturgrad ungefähr 1 cm unter der Oberfläche der durch den Blutstrom nicht gekühlten Gewebeanteile.

Klinisch sind Gruppen von Werktätigen gewöhnlich in bezug auf das Blutbild, die Hautveränderungen und die Generationsveränderungen beobachtet worden. In den betreffenden Arbeiten sind zumeist subjektive Beschwerden bei der Exposition von Laboratoriumspersonal in der Arbeit mit Ultrahochfrequenzgeneratoren beschrieben worden.

Mit den erwähnten Methoden konnte z. B. DAILY[8, 9] bei 45 Personen, welche in einem Forschungslaboratorium mit Radarstrahlen arbeiteten, keine nachweisbaren Veränderungen bei Expositionen von 2 Monaten bis 9 Jahren feststellen. Die Werktätigen beklagten sich schon nach einigen Stunden der Exposition über Kopfschmerzen. Diese Schmerzen verschwanden nach Arbeitsschluß. Die Arbeitenden schilderten ein überflutendes Wärmegefühl im Gesicht und in den Händen in der Zeit, wie sie unter direkter Wirkung des magnetischen Feldes standen. Genauere Angaben über den neurologischen Befund kommen in dieser Arbeit nicht vor.

OSIPO[26] beschrieb die Wirkung von längeren Wellen im Bereiche von Meterwellen in Form von geringen Temperaturerhöhungen, Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung. Es bestand eine Tendenz zur Leukocytose. Nach OSIPOW ist der paradoxe Charakter der Gefäßreaktionen bei Pletysmographie ein genauerer Indicator als die geläufige neurologische Methodik. Er fand funktionelle Störungen bei 12% einer Gruppe von 108 Personen.

BRODY[4] wies darauf hin, daß Personen, welche Metallverbindungen von Knochen oder Metallplatten als Ersatz für Knochenverlust bei Schädeltraumen haben, besonders schwere Verbrennungen erleiden können. LIDMAN und COHEN[22] fanden ebenfalls keine Symptome von Stimulation oder Depression der Erythropoese oder der Leukopoese beim Radarpersonal.

KEWORKIAN[18] beschrieb bei einer Gruppe von Personen, die mit Ultrahochfrequenzpulsionsgeneratoren arbeiteten und zwar bei 62 Männern und 25 Frauen, neurotische Symptome, kardiovaskuläre Hypotonie und Tachykardie während des Aufenthalts im Kondensatorenfeld, ferner verschiedene Parästhesien der Extremitäten, rasche Ermüdbarkeit und Schlafstörungen, besonders erhöhtes Schlafbedürfnis. Objektiv fand er verschiedene Abweichungen des vegetativen Nervensystems, sowie polyneuritische Symptome mit akralen Sensibilitätsstörungen, durchwegs vegetativen Charakters. In keiner der zitierten Arbeiten wird der neurologische Befund systematisch und eingehend gewertet.

Im weiteren bringen wir unsere Erfahrungen der klinischen, experimentellen und elektrophysiologischen Untersuchungen von 73 Personen, welche mit *elektromagnetischen Strahlen* im Bereich der Zentimeterwellen arbeiteten. Es handelte sich um Werktätige, die wir für die Ambulanz der Klinik für Berufskrankheiten, Vorstand Prof. Dr. TEISINGER in Prag, und zwar in Mitarbeit mit Dr. FRIBORSKÁ-WAELSCHOVÁ von der poliklinischen Abteilung untersuchten und um Arbeitende von Forschungsinstituten und Unternehmen.

Am wertvollsten erscheinen uns in unserem Material die Krankengeschichten jener Personen, die wir in längeren Abständen untersuchen und kontrollieren konnten, und zwar in Intervallen von einigen Monaten bis zu $3^1/_2$ Jahren. In diesen Fällen ermöglichte uns eine dynamische Beobachtung den Verlauf der Symptome genau zu verfolgen. Der Umstand, daß bei manchen Personen im Verlaufe des Arbeitsprozesses die Wellenlänge wechselte, spielt in der Bewertung unserer Beobachtungen kaum eine Rolle.

Aus unserer Zusammenstellung haben wir folgende Gruppen von Arbeitenden ausgeschlossen: Diejenigen, bei welchen in der Anamnese ein Trauma oder eine Hepatitis epidemica vorzufinden war. Auch

konnten wir z. B. nicht Labyrinthsymptome bei Kranken bewerten, die eine chronische Otitis durchmachten. Mit Hinsicht darauf, daß wir über die Ergebnisse langdauernder Beobachtungen verfügen, welche voneinander qualitativ und quantitativ ein wenig abweichen, konnten wir 86 zu bewertende Befunde erfassen.

Die Mehrzahl unserer Untersuchten waren Männer, dagegen untersuchten wir nur 4 Frauen. Es handelte sich um Personen im Alter von 17—54 Jahren, Durchschnittsalter 32,6 Jahre.

Die Zeit der Exposition bewegte sich von einem Monat bis zu 6 Jahren, Durchschnittsdauer der Arbeitszeit 3,5 Jahre.

Subjektiv klagten die Kranken vor allem über große Ermüdbarkeit, oft Schläfrigkeit während des Tages, manchmal Schlaflosigkeit bei Nacht, manche Arbeitende waren diesbezüglich ohne Beschwerden. *Schlaflosigkeit* konnten wir in 18 Fällen vermerken. Der Schlaf war durch neurotisches Erwachen gestört, in 3 Fällen beobachteten wir „Cloni praesomnales". Schläfrigkeit während des Tages war bei 24 Kranken, 16 Kranke schliefen besonders tief in der Nacht, so daß sie nur schwer zu wecken waren. Aus dem Bereiche anderer neurotischer Beschwerden erwähnen wir: Herabsetzung der Aufmerksamkeit, erhöhte Explosivität und Reizbarkeit.

Was die körperlichen subjektiven Beschwerden anbelangt, waren am häufigsten *Kopfschmerzen*, die wir in 46 Fällen feststellen konnten, d. i. in 53,7% unserer Befunde. Selbstverständlich werteten wir konstitutionelle Kopfschmerzen vom migränösen Typus nur dann, wenn es während der Arbeit zur deutlichen Verschlechterung dieser Schmerzen kam. Sie waren gewöhnlich in den Schläfen, um die Augen und manchmal im Hinterkopf lokalisiert. Manche Patienten beklagten sich über das Gefühl von wellenförmig sich zum Kopfe ausbreitender Wärme und über Ohnmachtsgefühl. Der Schmerz wurde nicht selten direkt in die Augäpfel konzentriert, manchmal wurde er nur als ein brennendes Gefühl in den Augen empfunden. Vereinzelt konnten wir auch ein Finsterwerden vor den Augen oder die Empfindung, als ob sich ein Faden vor den Augen bewegte, feststellen.

In der *vegetativen* Sphäre wurde oft über erhöhte Schweißabsonderung, Appetitlosigkeit, vereinzelt auch über Bauchschmerzen geklagt. Von den anderen körperlichen Beschwerden waren es Rücken- und Gelenkschmerzen sowie auch Schmerzen in der Herzgegend.

*Schwindel*gefühle sind manchmal mit Ohrensausen, mit dem Gefühl einer Flüssigkeit im Kopfe, mit dem Gefühl des Stechens und verschiedenen Dysästhesien, Zittern usw. verbunden. Das wichtige Symptom der *Müdigkeit* vermerkten wir in 37 Fällen, d. i. 43%, Brennen in den Augen empfanden 19 Personen. Allgemeine Nervosität 20 Personen, das ist 23,2%. Eine Verschlechterung des Gehörvermögens

fanden wir in 3 Fällen. Manchmal äußerten sich Schwindelgefühle in Form von einer einseitigen Richtungsabweichung. Aufmerksamkeitsstörungen und Gedächtnisstörungen waren verhältnismäßig seltener.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß sich *subjektive* Beschwerden zumeist in Hemmungserscheinungen, vegetativen Störungen und Kopfschmerzen äußerten.

Wir machten zwar keine systematischen *endokrinologischen* Untersuchungen, größere Abweichungen in der Generationsfunktion fanden wir jedoch nicht. Nur vereinzelt war eine Verminderung der Libido vorhanden, ähnlich wie sie bei anderen hyposthenischen Zuständen zu finden ist. Fälle von Defluvium capillorum waren ungefähr in physiologischen Grenzen. Was die Gewichtsschwankungen anbelangt, hörten wir Angaben über Zunehmen im Laufe der Arbeit 7mal, Gewichtsabnahme 2mal. Bei 6 Kranken, die auffallend schlank und mager waren, war kein Zusammenhang des reduzierten Ernährungszustandes mit der Arbeit. Bei 4 Fällen von Fettsucht war dieselbe konstitutionell.

Im *objektiven* neurologischen Befund konnten wir Abweichungen der Gehirnnervenfunktion in 82,5% finden. Es waren dies Pupillenstörungen, zumeist entrundete Pupillen und geringe Ungleichheit derselben, weiter Asymmetrien im Bereiche des Nerv. VII. In 36 Fällen fanden wir diese Asymmetrien in der Facialisinnervation, positive Axialreflexe 28mal. Das Chvosteksche Phänomen im Sinne der Vitekschen Spasmophilie fanden wir 18mal. Symptome von Ermüdungsptose registrierten wir in 17 Fällen. Sehr oft fanden wir kleine Abweichungen der Labyrinthfunktion, besonders in der Hautantschen Probe, und zwar in 67 Fällen, das ist 77%. 25 Personen hatten Abweichungen der Vertikalachse beim Stehen, bei 28 Personen zeigten sich Labyrinthabweichungen beim Gehen.

Symptome von *vegetativen* Störungen, z. B. Hyperhidrosis oder erhöhte Schweißabsonderung, fanden wir bei 34 Personen, das ist 38%, Akrocyanosen bei 24, das ist 27,3%, emotive Erytheme bei 7, das ist 8,1%. Des öfteren fanden wir Tachykardie und dies bei 35 Personen, das ist 40%, Bradykardie hatten dagegen bloß 8 Personen. Bei den übrigen fanden wir normale Werte. Als Zeichen der Pulslabilität werteten wir das Erbensche Symptom in den Fällen, wo der Unterschied der Pulszahl im Stehen und der im Vorbeugen mehr als 12 zählte. Solche Veränderungen hatten wir in 37 Fällen, das ist 34%. Erhöhten Dermografismus zeigten 26 Personen.

Blutdruckveränderungen im Sinne einer Hypertension hatten 33 Fälle, das ist 38%. Dagegen konnten wir Hypotension nur 9mal vermerken. Dies ist in unseren Befunden im Gegensatz zu den Literaturangaben. Zittern der Augenlider oder Extremitäten fanden wir bei 47 Personen, das ist 57,4%.

Im übrigen objektiven Befund werteten wir Veränderungen der Reflexe bei 57 Fällen, das ist 66% (Erhöhung oder Herabsetzung).

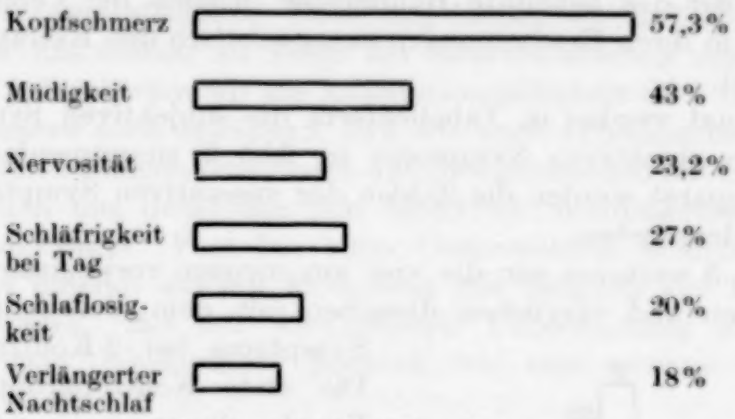

Abb. 2. Subjektive Symptome

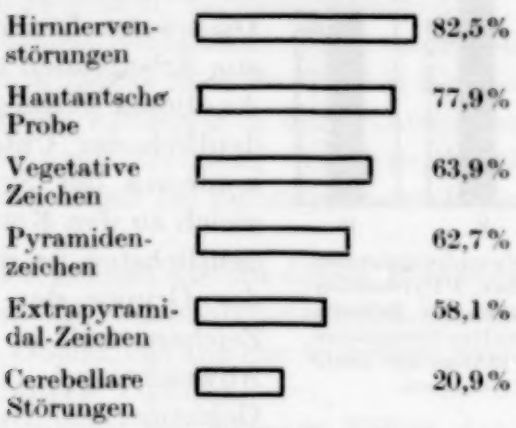

Abb. 3. Objektive Symptome

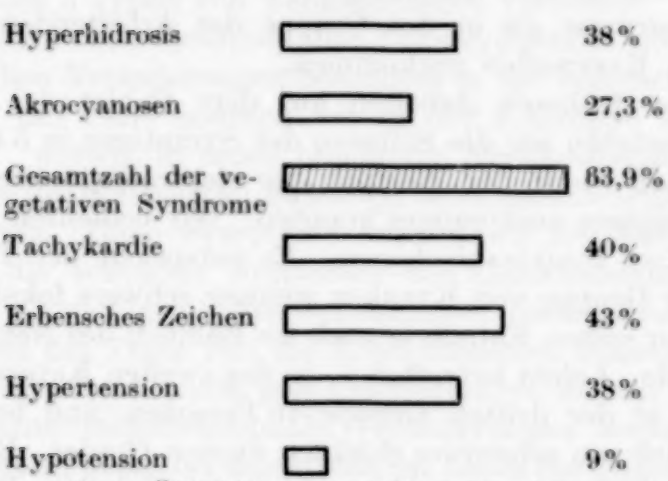

Abb. 4. Übersicht der vegetativen Symptome

Extrapyramidale Störungen äußerten sich in einer Verminderung der Passivität, in Erhöhung der Elementarreflexe, des posturalen Tonus

sowie in der Herabsetzung der Pendelbewegungen bei Auslösung der Patellarreflexe mit hängenden Unterschenkeln. In dieser Methodik benützten wir das bekannte Hennersche Schema der Cerebellarfunktionen, die in ihren Erscheinungen antagonistisch den Extrapyramidenzeichen sind.

Prozentual werden in Tabellenform die subjektiven Symptome in Abb. 2, die objektiven Symptome in Abb. 3 zusammenfassend dargestellt. Separat werden die Zahlen der vegetativen Symptome in der Abb. 4 wiedergegeben.

In Abb. 5 werteten wir die vier am meisten vorkommenden Symptomgruppen und verglichen dieselben mit dem Vorkommen dieser Symptome bei 2 Kontrollgruppen. Die erste Kontrollgruppe umfaßt Kranke, die aus unserer Ordination für Neurosen gewählt worden sind. Die zweite Kontrollgruppe besteht aus Arbeitenden mit Methylchlorid. An diesen Modellgruppen zeigt sich deutlich der Unterschied des Vorkommens der Symptome im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Am deutlichsten ist der Unterschied in der Gruppe der extrapyramidalen Zeichen und in der Gruppe von Abweichungen im Gebiete der Gehirnnerven. Aus diesem Schema ist klar ersichtlich, daß pathologische Befunde häufiger in unserer Intoxikationsgruppe als in der Gruppe der Arbeitenden mit elektromagnetischen Kurzwellen vorkommen.

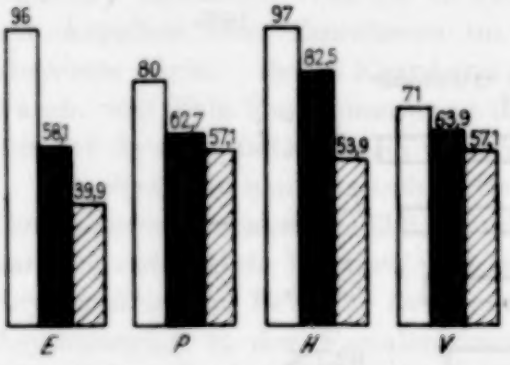

Abb. 5. Schema der 4 Symptomgruppen. *E* Extrapyramidale Zeichen, *P* Pyramidenzeichen, *H* Veränderungen im Bereiche der Hirnnerven, *V* vegetative Symptome. □ Methylchlorid, ■ Werktätige mit Zentimeterwellen, ■ Neurosen

In unseren früheren Arbeiten auf dem Gebiet der industriellen Neurologie werteten wir die Schwere der Symptome in 5 Gruppen. Es zeigte sich, daß wir in der Wertung der elektromagnetischen Schäden nur mit 4 Gruppen auskommen konnten. Wir bedienten uns in dieser Beziehung eines Punktzahlschemas. Es entspricht der Tatsache, daß wir bei dieser Gruppe von Kranken weniger schwere fokale Symptome hatten. In der ersten Kategorie noch im Rahmen des Normalen hatten wir 20 Befunde. Leicht betroffen — in der zweiten Kategorie — waren 42 Personen, in der dritten Gruppe 16 Personen, und bei 4 Personen handelte es sich um schwerere Schäden vierten Grades. Bei der Hälfte der schweren Fälle konnten wir noch als ätiologischen Faktor andere Komplikationen werten, ebenso wie bei weiteren 4 Fällen, die wir nicht mit einbegriffen haben (Postkommotioneller Zustand, Zustände nach Hepatitis epidemica, bei Friedreichscher Deformität).

Im Verlaufe der Beobachtung konnten wir in einer Frist von 1 bis $3^1/_2$ Jahren den Zustand beiläufig unverändert in 3 Fällen finden, 7 Fälle waren verschlechtert. Besserung fanden wir in 2 Fällen. Dies konnten wir uns einmal als Folge der Arbeitsänderung erklären, das andere Mal betrachteten wir die Adaptationsfähigkeit als Ursache.

Wir möchten noch erwähnen, daß wir auch experimentell physiologische Untersuchungen vornahmen und dies gemeinsam mit Dr. KREJČÍ. Wir bedienten uns dabei der von MORÁVEK modifizierten Methode IVANOV-SMOLENSKIS. Fast bei allen Untersuchten fanden wir eine Störung der inneren aktiven Hemmung mit Neigung zur Irradiation dieses Prozesses. Bei der wiederholten Untersuchung nach einer längeren Pause (Werkurlaub) konnten wir eine gewisse Besserung beobachten.

Weiters bedienten wir uns der *elektroencephalographischen* Methodik, welche wir bei 16 Patienten verwenden konnten. Bei 15 Personen fanden wir oberflächliche Schlafaktivität verschiedenen Grades, Merkmale der Vigilitätsinsuffizienz noch im Bereich der Norm; bloß in einem Falle war eine suspekte Anomalie in der rechten Frontoparietalgegend mit Wellen von 3—4 sec Frequenz mittlerer Amplitude mit supponiertem α-Rhythmus. Noch bei einem weiteren Falle war ein suspekter fokaler Befund.

Selbstverständlich können wir aus diesen Befunden keine definitiven Rückschlüsse ziehen. Wir betrachten die EEG-Symptomatologie jedoch als eine verläßliche Objektivierung des wichtigen Symptoms der Müdigkeit und unvollständigen Vigilität.

Wir konnten demnach bei unseren Fällen der Arbeitenden mit Zentimeterwellen 3 Typen von Veränderungen vorfinden. 1. Fälle mit einem neurasthenischen Syndrom ohne Fokalsymptome, mit ausschließlich funktionellen Veränderungen besonders in der vegetativen Sphäre. Die Mehrzahl der Fälle konnten wir in der 2. Gruppe als „Pseudoneurasthenien" werten, in deren objektiver Symptomatologie sich bereits Störungen des organischen Befundes, besonders veränderte Rindenaktivität zeigten. Diese Symptome können wir als Auswirkung der Strahlen auf die reticuläre Formation des Gehirnstammes erklären. Besonders die oft vorkommenden Ermüdungserscheinungen, die Schläfrigkeit während des Tages und die Kopfschmerzen, bildeten zusammen mit der ungenügenden Vigilität jene Erscheinungen, die wir im topischen Sinne als leichte mesodiencephale Veränderungen werten konnten. Besonders in den Fällen, bei denen sich im Laufe der Jahre die Hypersomnie vergrößerte, konnten wir zumeist auch ein Anwachsen der extrapyramidalen Störungen vorfinden. Auch die Anwesenheit kleiner Pyramidenzeichen bewies, daß in manchen Fällen Funktionsstörungen bereits in das Stadium einer leichten Encephalopathie übergingen.

Nirgends war aber der Befund so schwerwiegend, daß er eine Invalidität verursacht oder eine schwere Systemerkrankung hervorgerufen hätte.

Differentialdiagnostisch konnten wir mit Kontrastmethoden (PEG) als Ursache eines schwereren Fokalbefundes eine intrakranielle Arachnoiditis nachweisen. Aber auch bei diesem Kranken mit Arachnoiditis fanden wir Symptome von vegetativen Störungen, Gewichtsschwankungen, Müdigkeitserscheinungen, Pupillenveränderungen, welche wir bei Arachnoiditis der hinteren Schädelgrube in der Regel nicht feststellen.

Zusammenfassend können wir unsere Fälle mit der chronischen Strahlenkrankheit vergleichen, wie sie Kasakowitsch bei Kranken unter dem kombinierten Einfluß der radioaktiven Stoffe im Organismus und der äußerlichen Gammastrahlen beschrieb. Der genannte Autor unterscheidet 3 Typen der Erkrankung: 1. einen asthenisch-vegetativen Typus — die leichteste und reversible Form; einen 2. Typus mit ausgeprägterer asthenisch-vegetativer Symptomatologie zusammen mit endokrinen Störungen und die letzte 3. Form von Nervenänderungen im Sinne einer Encephalopathie. Zum Unterschied von dieser Beobachtung konnten wir in unseren Fällen nicht so oft den 2. Typus feststellen, obschon wir auch Abweichungen der Funktion der Schilddrüse und Störungen des Stoffwechsels beobachteten. Wir behaupten, daß es sich in diesen Fällen nicht nur um neurohumorale Einflüsse im weitesten Sinne des Wortes, sondern auch um zentrale Wirkung handelte.

Auffallendere Störungen des Blutbildes mit Ausnahme von Fehlen der Eosinophile fanden wir nicht. Manchmal war im Blutbilde eine Neigung zur Linksverschiebung. Bedeutende Leukopenie haben wir bisher nicht festgestellt.

Was die *Prognose* anbelangt, behaupten wir, daß es möglich ist, durch geeignete Präventivuntersuchungen und durch günstigere Arbeitszeit wie auch durch Strahlenschutz weiteren dauerhaften Schäden und der Entstehung einer Encephalopathie vorzubeugen.

Als die beste *Präventivmaßnahme* betrachten wir die Gestaltung der Arbeitsbedingungen in der Weise, daß die Zeit, in welcher der Kranke im Bereich der Strahlen sich bewegt, möglichst kurz sei. In den technischen Einrichtungen, wie sie häufig benützt werden, kann man größere Schäden vermeiden.

Therapie. Hyposthenische Zustände wie auch Zustände mit Blutdruckveränderungen behandeln wir so, wie ähnliche anders bedingte Erkrankungen. Es sind dies die geeignete Lebenshaltung, eine entsprechende Diät, z. B. Einschränkung von Fetten und Salz bei Hypertension usw. Symptomatisch benützen wir geeignete Vitamine aber auch sedative und roborierende Stoffe. Wir sind selbstverständlich auf die richtige Einteilung des Arbeitstages und der geeigneten Ruhepausen

bedacht. Gewöhnlich fanden wir die größten Veränderungen dort, wo die Arbeitszeit nicht eingehalten wurde, wo man Überstunden und Stoßarbeit leistete. Technische Maßnahmen (geeignete Abschirmung) sind selbstverständlich notwendig.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen sind für die Arbeit mit Strahlen *ungeeignet:* Hypertoniker, Hyperthyreosen oder andere schwere Endokrinopathien, ferner schwerere vegetative Disharmonien, Neuropsychopathien, Anfallskrankheiten, wie z. B. schwerere Migräne, Menièresche Krankheit und Epilepsien, chronische Nephritiden und komplizierte chronische Otitiden.

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigten zunächst, daß die Veränderungen durch elektromagnetische Strahlen im Bereich der Zentimeterwellen in manchem Sinne den Veränderungen bei Korpuskularstrahlung analog sind. Wir finden jedoch bestimmte charakteristische bereits erwähnte Unterschiede. Die pathogenetischen Zusammenhänge zu erörtern, ist jedoch Gegenstand unserer weiteren Arbeit.

Zusammenfassung

In der Einleitung werden kurz die verschiedenen Abschnitte des elektromagnetischen Spektrums gewürdigt, die wichtigsten in der neurologischen Praxis vorkommenden Strahlenschäden werden gewertet. In Hinsicht auf die Röntgenwirkung wird auf den eigenen Beitrag bereits veröffentlichter Arbeiten hingewiesen, besonders mit Berufung auf den Wert der Kurven elektrocutaner Leitungsfähigkeit in beginnenden oder Reststadien der Schädigung. Die Wirkung von Radium und ultravioletten Strahlen wird nur allgemein erwähnt.

Eingehender sind eigene Erafhrungen über die Wirkung von Zentimeterwellen aus dem Bereiche der Radiowellen analysiert. Besonders genau wird das neurologische Symptombild, was die subjektiven und objektiven Zeichen anbelangt, beschrieben. Graphische Aufzeichnungen der Frequenz verschiedener Symptome wie auch die Gegenüberstellung der Hauptsyndrome von 2 Kontrollgruppen werden dargestellt. Eine Kontrollgruppe besteht aus Neurosen, eine weitere wurde von Arbeitenden im toxischen Milieu gewählt (Methylchlorid). Es zeigt sich, daß die Strahlenschäden ungefähr den Mittelwert der genannten Gruppen bilden, während die toxische Gruppe eine schwerere Schädigung aufweist. Zusammenfassend wird das neurologische Bild der Arbeitenden mit Zentimeterwellen in 3 Hauptgruppen eingeteilt:

1. Neurasthenisches Syndrom mit durchweg funktionellen Störungen.

2. Die sog. Pseudoneurasthenie, bei welcher neurotische Symptome mit einer organischen Symptomatologie vorkommen. Dieselben können uur mit empfindlicheren Testprüfungen entdeckt werden.

3. Encephalopathie mit ausgeprägten organischen Symptomen.

Charakteristische Ermüdungserscheinungen sind experimentell-physiologisch wie auch elektrophysiologisch objektiviert worden. Besonders im EEG-Befund gelang es, typische Symptome von Vigilitätsinsuffizienz in Form von subklinischer Schlafaktivität nachzuweisen. Dieselbe ist ein Beweis für die Störung der Rindenafferentation.

Maßnahmen für die Therapie und für die Prophylaxe wie auch Kontraindikationen der Arbeit mit Zentimeterwellen werden vorgeschlagen.

Literatur

[1] Archipov, A.: Tagg der hygienischen Institute über die Probleme ionisierender Strahlen, Moskau 1955 [Russisch]. Gig. i San. **1955**, 11. — [2] Auerswald, W.: Temperaturtopographische Untersuchungen zur Frage der Wirkung von Kurzwellendurchflutung des Zwischenhirns. Wien. Z. Nervenheilk. **4**, 273, 281 (1952). — [3] Barron, C. J., A. A. Love and A. A. Barraff: Physical evaluation of personal exposed to microwave emanations. Ire Trans. Med. Electronics. **1956**, 44. — [4] Brody, S. J.: Military aspects of the biological effects of microwave radiation. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 8—9. — [5] Brown, G. H., and W. C. Morrison: Exploration of the effects of strong radio-frequency fields on microorganisms in aqueous solutions. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 16. — [6] Clark, J. W.: Effects of intense microwave radiation on living organism. Proc. Ire **38**, 1028—1032 (1950). — [7] Copson, D. A.: Microwave energy in food procedures. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 27—35. — [8] Daily, J.: A clinical study of the results of exposure of laboratory personel to radar and high frequency radio. U.S. Nav. Med. Bull. (4) **16**, 1052 (1943). — [9] Daily, L. K. G. Wakim, J. F. Herrick, E. M. Parkhill and W. L. Benedict: The effects of microwave diathermy on the eye. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 25. — [10] Ely, T. S., and D. E. Goldmann: Heat exchange characteristics of animals exposed to 10 cm microwaves. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 38—43. — [11] Gernsback, H.: Die Gefahr der Radiolokatoren. Radio Electronics **1953**. — [12] Gorizontov, P. D.: The pathogenesis of acute radiation diseases. Arch. Path. (Moskau) **4**, 3—14 (1955). Ref. Excerpta med., Sekt. XIV **11**, 1 (1957). — [13] Folis, R. A.: Studies of the biological effects of high frequency radio waves (Radar). Amer. J. Physiol. **147**, 281 (1946). — [14] Herrick, J. F., and F. H. Krusen: Problems which are chalenging investigators in medicine. Ire Trans. Med. Electronics **1957**, 10—12. — [15] Hines, H. M., and J. E. Randal: Possible industrial hazards in the use of microwave radiation. Electr. Engng, **1952**. — [16] Hirsch, F. G.: The use of biological stimulants in estimating the dose of microwave energy. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 22—25. — [17] Kazakievič, M. A.: Zit. nach Archipov, siehe Ref. Nr 1. — [18] Kevorkjan, A. A.: Rabota s ultravysokočastotnými impulsnými generatorami s točky zrenia gigieny truda. Gig. i San. **1948**, H. 4, 26. [Russisch]. — [19] Klimková-Deutschová, E.: Základy průmyslové neurologie. Rotaprint Praktické problémy neurologie. Praha: Stát. zdrav. nakl. 1956. — [20] Klimková-Deutschová, E., a Z. Macek: Neurasthenie a pseudoneurasthenie. (Praha) Stát. zdrav. nakl. 1956. — [21] Klimková-Deutschová, E.: Altérations de la conscience et de l'état de veille dans les névroses et pseudonévroses. Étude clinique et neurophysiologique. I. Internat. Congr. of Neurological Sciences Brussels, July 21—28, 1957. — [22] Lidman, B., and C. Cohen: Effect of radar emanations on the hematopoetic system. Air Surgeon's Bull. **12**, 448—449 (1945). — [23] Meahl, H. R.: Protective measures for microwave

radiations hazards. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 16. — [24] MULLER, J.: Ionisující záření. Praha Stát. zdrav. nakl. 1956. — [25] MULLER, J., u. Mitarb.: Vliv ionisujícího záření na vznik humorálních faktorů ve vyšších organismech brzdících buněčné dělení. Praha Stát. zdrav. nakl. 1956. — [26] OSIPOV, J. A.: Vliv proudů o vysoké frekvenci ve výrobních podmínkách. Gig. i San. **1952**, 6; **1953**, 8. — [27] OSBORNE, S. P., and H. J. HOLMQUEST: Technic of electrotherapy and its physical and physiological basis. Springfield Ill.: Thomas Books 1945. — [28] PRESSMANN, A. C.: Cantimetrovyje volny. Gosenergoizdat (Moskau) 1954. — [29] RAJCHER, A. S.: Diskussion zu OSIPOVS Arbeiten. Gig. i San. **1955**, H. 1, 52, 53. — [30] SALISBURY, W. W., J. W. CLARK and H. M. HINES: Exposure to microwaves. Electronics **66** (1949). — [31] SCHWANN, H. P., and G. M. PIERSOL: The absorption of electromagnetic energy in body tissues. Amer. J. Phys. Med. **34**, 425 (1955). — [32] SCHWANN, H. P., and KAM-LI: The mechanism of absorption of ultrahigh frequency electromagnetic energy in tissues, as related to the problem of tolerance dosage. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 45—49. — [33] WILLIAMS, D. B., J. P. MONAHAN, W. J. NICHOLSON and J. J. ALDRICK: Biologic effects studies on microwave radiation. Time and power thresholds for the production of lens opacities by 12,3 cm microwaves. Ire Trans. Med. Electronics **1956**, 17—21.

Dr. ELIŠKA KLIMKOVÁ-DEUTSCHOVÁ, Prag II, Kateřinská ul. 30 (ČSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 86—101 (1957)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. W. Knipping)
und der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien, Moers a. Niederrhein
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. G. Worth)

Simultane spirographische und blutgasanalytische Untersuchungen bei der Silikose unter Arbeitsbelastung

Von
H. Valentin, G. Worth, L. Gasthaus, W. Lühning
und K. Werner, Köln und Moers

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. August 1957)

Im Mittelpunkt der klinischen Beurteilung und Begutachtung der Staublungenerkrankungen und ihrer Folgeerscheinungen stehen einmal eine sorgfältige Röntgenuntersuchung und zum anderen die eingehende Funktionsdiagnostik. Während die röntgenologischen Untersuchungsmethoden vorwiegend über die morphologische Seite des Krankheitsbildes orientieren, vermitteln die funktionsanalytischen Verfahren eine Diagnose über das Leistungsvermögen einzelner Organe. Die Röntgenologie hat bereits seit längerer Zeit eine feste und allgemein anerkannte Basis mit durchaus befriedigender diagnostischer Treffsicherheit und nicht grundsätzlich von einander abweichender Interpretation erreicht.

Mit dem Ausbau des Versicherungswesens und auch mit der fortschreitenden Entwicklung der Thoraxchirurgie haben die Bemühungen um eine Verfeinerung der Funktionsanalyse von Atmung, Herz und Kreislauf eine starke Intensivierung erfahren. Von besonderer Bedeutung ist die Ergänzung der klinisch-röntgenologischen Krankheitsdiagnose durch die funktionelle Leistungsdiagnose auf dem Gebiete der Staublungenerkrankungen, der Lungentuberkulose, der Emphysem-Bronchitis und auch bei der Indikationsstellung vor lungenchirurgischen Eingriffen.

Im Rahmen der Arbeitsmedizin hat das Inkrafttreten der V. Berufskrankheitenverordnung vom 26. 7. 1952 die differenzierte subtile Beurteilung der pulmonalen und kardio-zirkulatorischen Funktion unentbehrlich gemacht und an die übrige klinische Diagnostik gekoppelt. Die Befunde auf klinisch-röntgenologischem und funktionellem Sektor müssen gemeinsam interpretiert werden, um zu der Frage der ursächlichen Zusammenhänge von Staublungenveränderungen und ihren funktionellen Rückwirkungen auf Atmung, Herz und Kreislauf Stellung nehmen zu können.

Als Leistungsprüfung hat sich neben anderen Verfahren die ergospirographische Methode nach Brauer und Knipping allgemein eingebürgert und bewährt. Wir haben an anderer Stelle ausführlich über die Methodik, die technischen Details und Ergebnisse berichtet (Valentin und Venrath 1951). Ihr grundsätzlicher Wert liegt in der

Aufdeckung der respiratorischen Arbeitsinsuffizienz. Diese wurde von uns bei folgenden Kriterien angenommen:

1. Wenn sich in einer Arbeitsstufe bis 90 Watt am Drehkurbelergometer *ein spirographisches Sauerstoffdefizit* fand, d. h., wenn im Steady state nach dem Übergang von Luft- auf Sauerstoffatmung eine O_2-Mehraufnahme von mehr als 100 cm^3 je Minute eintritt. Wir wissen seit vielen Jahren, daß eine Hypoxie in diesem Bereich mittelschwerer körperlicher Arbeit ein pathologisches Phänomen ist.

2. Wenn sich ein *kaschiertes Sauerstoffdefizit*, d. h. eine Beruhigung der Arbeitsatmung im Steady state nach Umschaltung auf Sauerstoff von mehr als 20% des normalen Mittelwertes zeigte. Dieses Symptom gibt uns im allgemeinen den Hinweis, daß der Sauerstoffgehalt der Atemluft nicht mehr ohne Kompensationsmaßnahmen ausreicht, den Gasaustausch zu gewährleisten.

3. Wenn *die Arbeitsatmung im Steady state um mehr als 50% über den mittleren Sollwert gesteigert* war und sich nach Umschalten auf Sauerstoff nicht beruhigte. Oft ist dieses Kriterium von einer unter der Norm liegenden Steady state-Sauerstoffaufnahme begleitet.

Umgekehrt läßt sich eine Aussage per argumentum e contrario mit Hilfe der Ergospirographie machen. Wenn nämlich bei einem Probanden befriedigend große Lungenvolumina sowie normale Gasstoffwechsel- und Arbeitsatmungswerte bis in mittelschwere Arbeitsstufen gefunden werden, dann ist das Leistungsvermögen von Lungen, Herz und Kreislauf ausreichend.

Im Vordergrund der ergospirographischen Funktionsprüfung stehen neben den Lungenvolumina in Ruhe also *die Arbeitsbelastungen*, und hierbei wieder die Steady state-Werte der Sauerstoffaufnahme und der Arbeitsatmung während *des Sauerstoffversuchs*. Besonderes Interesse hat in diesem Zusammenhang die Frage gefunden, ob ein Zusammenhang zwischen einem spirographischen Sauerstoffdefizit und einer arteriellen O_2-Untersättigung besteht. Eine Überprüfung dieser Fragestellung im Hinblick auf die Silikose soll hier erfolgen.

Zur Vorgeschichte dieser Probleme sei zusammengefaßt, daß nach der Entwicklung geeigneter spirographischer und blutgasanalytischer Methoden in den ersten beiden Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts (Hürter, Peters und van Slyke, Brauer und Knipping u. v. a.) schon bald ermittelt wurde, daß bei respiratorischen Ruheinsuffizienzen aus pulmonaler oder kardialer Ursache mit dem Symptom Cyanose größere arterielle O_2-Untersättigungen bestanden. Im Jahre 1930 deckte Uhlenbruck dann durch den Sauerstoffversuch mit Hilfe des Knipping-Apparates das spirographische Sauerstoffdefizit auf. Es spielte in der Folgezeit auf Grund der Arbeiten von Knipping und Mitarbeitern eine große Rolle bei der Aufdeckung pulmonaler oder kardialer Arbeitsinsuffizienzen. Bei Gesunden fand es sich in arbeitsphysiologisch leichten und mittelschweren Belastungsstufen (bis zu 2000 cm^3 Steady state-Sauerstoffaufnahme) nicht. Neuere blutgasanalytische Kontrollen in der Arbeitsphysiologie und Sportmedizin zeigten, daß hier auch arterielle O_2-Untersättigungen, aber nur geringen Umfanges (3, 4 oder 5 Sättigungsprozent) auftreten können.

Zum erstenmal wurden die spirographischen und blutgasanalytischen Verfahren im Jahre 1932 kombiniert. Jansen, Knipping und Stromberger berichteten über eine größere Reihe klinischer Untersuchungen der Atmung und Blutgase. Hierbei stellte Knipping schon fest, daß die spirographisch feststellbare Sauerstoff-Mehraufnahme durch die zirkulierende Blutmenge bei arterieller O_2-Untersättigung allein nicht aufgenommen werden könne. Er zog schon damals die Gesamtperipherie als Erklärung heran.

Späterhin entwickelten zahlreiche Forscher mathematische Beziehungen von blutgasanalytischen und spirographischen Werten. Hier sind Benzinger, Enghoff, Riley, Rossier u. a. zu nennen. Die Frage nach der Größe der Ventilation wurde mit derjenigen nach ihrem Erfolg in der Arterialisierung verknüpft. Im allgemeinen lassen sich diese kombinierten Verfahren nur in Ruhe durchführen. So versuchte auch Wiesinger in Ruheuntersuchungen nachzuweisen, daß zwischen einem arteriellen O_2-Defizit und einer Mehraufnahme an Sauerstoff unter O_2-Atmung weder eine qualitative noch eine quantitative Beziehung bestehe.

Wir selbst kamen auf Grund von Einzeluntersuchungen unter Arbeit bei Herzkranken zu dem Schluß, daß das spirographische O_2-Defizit ein Phänomen ist, welches in leichten und mittelschweren Belastungsstufen bei Gesunden nie beobachtet wird. Nur Herz-, Kreislauf- oder Lungenkranke zeigen ab gewissen Schweregraden diese Erscheinung. Dieses Phänomen kann direkt durch die Beobachtung von Cyanosen, indirekt durch Arterienpunktionen und Blutgasanalysen sowie die oxymetrische Technik bestätigt werden. Praktisch wichtig ist die Aussage, daß bei diesen kardiozirkulatorischen oder pleuropulmonalen Affektionen bei einer bestimmten Arbeitsbelastung eine Hypoxie eintritt.

Methodik

Bei 17 freiwilligen Patienten größtenteils mit Silikosen verschiedener Schweregrade wurden ergospirographische und blutgasanalytische Untersuchungen in einem Arbeitsgang kombiniert. Im Rahmen einer klinischen Routineüberprüfung testeten wir die Probanden mit Hilfe einer ergospirographischen Apparatur nach Knipping aus und ermittelten die Arbeitsbelastung, bei welcher sicher ein spirographisches O_2-Defizit auftrat. Aus technischen Gründen ließen wir keine Drehkurbelarbeit, wie sonst üblich, durchführen, sondern belasteten die Probanden auf einem Fahrradergometer.

Am nächsten Tage wurde die gleiche ergospirographische Prüfung noch einmal wiederholt. Dieses Mal jedoch führten wir zunächst nach Lokalanästhesie eine Cournandsche Verweil-Kanüle in die A. brachialis ein und nahmen in Ruhe mit Hilfe von Exa-Spritzen (und 1 cm^3 Vetren) die erste Probe von Arterienblut ab. Dann setzte sich der Proband auf das Fahrradergometer und wurde mit Hilfe der Vollblickmaske an den Spirographen, der mit Luft gefüllt war, angeschlossen. Nach 3 min Arbeitsanlaufzeit erfolgte die Registrierung der Steady state-Werte der Arbeitsatmung und der Sauerstoffaufnahme über 1—2 min. Während dieser Zeit nahmen wir über 20 sec die zweite arterielle Blutprobe aus der Verweil-Kanüle ab. Der Proband atmete über diesen Zeitraum Luft, in welcher der Sauerstoffgehalt auf einer Höhe von 20% fortlaufend stabilisiert wurde. Dann schalteten wir kurzfristig volumen- und temperaturkonstant auf ein angereichertes Sauerstoff-Luftgemisch um. Wieder registrierten wir die Steady state-Werte der Sauerstoffaufnahme und der Arbeitsatmung und entnahmen während dieser Zeit die dritte arterielle Blutprobe. Dann wurde der Arbeitsversuch abgebrochen.

Die 3 arteriellen Blutproben von jeder Untersuchung wurden dann wie folgt aufgearbeitet: Den Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt bestimmten wir in Volumenprozent durch van Slyke-Analysen, den ersten Wert eventuell auch in Sättigungsprozenten mit Hilfe des Hämoreflektors nach Brinkman. Zur Ermittlung der Kohlensäure- und Sauerstoff-Spannung wurde die direkte Methode nach Riley, Proemmel und Franke in einer Modifikation von Björk und Hilty angewendet.

Ergebnisse

Von den 17 Untersuchungsergebnissen lassen sich 14 zu einer pathophysiologischen Analyse der obigen Fragestellungen heranziehen. Drei mußten aus technischen Gründen verworfen werden.

Die Tabelle 1 zeigt Alter, Größe, Gewicht und Diagnose. Bei der Mehrzahl der Untersuchten bestand röntgenologisch eine mittelgradige Silikose.

Tabelle 1

Lfd. Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Diagnose
1	54	173	74	Silikose III und Lungenemphysem
2	53	173	78	Silikose II und Lungenemphysem
3	32	180	79	lungengesund
4	47	168	76	Silikose II
5	54	174	68	Silikose II—III
6	57	171	74	Silikose II
7	53	174	64	Silikose II
8	38	165	66	Silikose II und chronische Bronchitis
9	54	168	74	Silikose I—II
10	56	150	47	Silikose III
11	46	164	62	Silikose II
12	48	168	60	Silikose II und Lungenemphysem
13	60	164	70	Silikose II und Lungenemphysem
14	56	171	74	Silikose II und Lungenemphysem

In der Tabelle 2 sind die ergospirographischen Ergebnisse zusammengefaßt. Die Arbeitsbelastungen liegen fast sämtlich zwischen 10 und 16 mkg/sec Tretkurbelarbeit. Es folgen die Steady state-Werte der O_2-Aufnahme und des Atemminutenvolumens bei Luftatmung und bei Sauerstoffanreicherung sowie das spirographische O_2-Defizit. Die Steady state-O_2-Aufnahme liegt in fast allen Fällen zwischen 1500 und 2000 cm^3 und entspricht damit ungefähr einer Drehkurbelbelastung von 90 Watt am Wirbelstromergometer. Bis auf die Fälle 4 und 6 zeigen alle Patienten signifikante spirographische oder kaschierte Sauerstoffdefizite. Es konnte also jeweils das Ergebnis der Voruntersuchungen bestätigt werden.

Gewisse Schwankungen in den Resultaten bei mehrfachen Prüfungen des gleichen Probanden zeigen an, daß der funktionelle Befund nichts Statisches darstellt, sondern momentane Zustandsbilder aus einem dynamischen Geschehen erfaßt, welcher manchmal schnell wechseln kann. Unterschiedliche Ergebnisse sprechen somit nicht gegen die Methodik, sondern stellen die Empfindlichkeit einer Funktionsprüfung heraus, welche auch feinere funktionelle Schwankungen aufzeigt.

Tabelle 2

Nr.	Ergospirographische Ergebnisse im					
	Arbeits-Steady state bei Luftatmung			Arbeits-Steady state bei O_2-Atmung		
	Arbeitsbelastung mkg/sec	O_2-Aufnahme cm³	AMV Liter	O_2-Aufnahme cm³	AMV Liter	Spirographisches O_2-Defizit cm³
1	14	1850	43	2100	41	250
2	12	1680	45	1920	42	240
3	22	2650	112	3500	91	850
4	10	1700	31	1700	29	0
5	10	1660	45	1660	36	0 (kasch.)
6	13	1800	46	1800	60	0
7	14	1980	60	2120	62	140
8	14	1900	44	2010	36	110 + (kasch.)
9	15	1700	51	2020	57	320
10	11	890	65	1330	62	440
11	16	2440	64	2600	68	160
12	15	1630	88	2020	84	390
13	15	1550	50	1770	51	220
14	15	1230	44	1230	33	0 (kasch.)

Tabelle 3

Nr.	Arterielle Blutgaswerte									
	in Ruhe				Bei Arbeits-Steady state unter					
					Luftatmung			O_2-Atmung		
	TK Vol.-%	$V_{O_2}^x$ Vol.-%	$V_{O_2}^x$ %	$P_{O_2}^x$ mm Hg	$V_{O_2}^1$ Vol.-%	$V_{O_2}^1$ %	$P_{O_2}^1$ mm Hg	$V_{O_2}^2$ Vol.-%	$V_{O_2}^2$ %	$P_{O_2}^2$ mm Hg
1	17,9	17,0	95	64,8	15,3	85,5	64,2	17,9	100	90,5
2	19,7	18,1	92	70,7	17,3	88	63,4	19,7	100	117,5
3		18,1	98	90,3	13,0	70	75,5	18,0	97,5	114,0
4	20,9	19,6	94	65,7	19,0	91	58,0	20,9	100	100
5	20,0	18,7	93,5	67,0	18,2	91	58,5	20,0	100	89,5
6	19,3	18,2	94,5	65,5	17,8	92,5	61,4	19,3	100	102,8
7	18,6	18,2	98	70,5	17,7	95,5	57,1	18,6	100	100,8
8	18,5	16,2	87,5	63,5	15,0	81	57,3	17,9	97	103,8
9	17,2	16,2	94,5	83,0	15,6	91	83,5	17,2	100	101
10	17,3	16,6	96	73,7	13,0	75	58,8	16,1	93	69,4
11	17,8	17,4	98	84,4	16,0	90,5	64,8	17,6	99	111
12	16,4	16,4	100	79,7	13,7	83,5	52,3	16,4	100	85,5
13	16,7	16,2	97	81,2	15,2	91	74,5	16,5	98,5	106,3
14	19,8	18,6	94	77,2	18,4	93	77,7	19,0	96	94,1

Die Tabelle 3 enthält unsere absoluten arteriellen Blutgaswerte für Sauerstoff in Ruhe (^{x}), dann im Arbeits steady-state bei Luftatmung (^{1}) und schließlich bei O_2-Atmung (^{2}). Es sind jeweils der O_2-Gehalt in Volumenprozent und Sättigungsprozent, die O_2-Spannung in mm Hg aufgeführt. Die Ergebnisse der hier besonders interessierenden O_2-Werte in Ruhe zeigen, daß bis auf den Fall Nr. 8 kein Wert unter 92 Sättigungsprozent und unter 65 mm Hg liegt. Somit kann für diese Probanden verbindlich ausgesagt werden, daß unter Berücksichtigung der Normalbereiche von Cournand und Björk normale Ruhewerte

Tabelle 4

Nr.	$V^{x}_{CO_2}$ Vol.-%	$P^{x}_{CO_2}$ mm Hg	$P^{1}_{CO_2}$ mm Hg	$P^{2}_{CO_2}$ mm Hg	Nr.	$V^{x}_{CO_2}$ Vol.-%	$P^{x}_{CO_2}$ mm Hg	$P^{1}_{CO_2}$ mm Hg	$P^{2}_{CO_2}$ mm Hg
1	46,7	44,8	49,4	40,3	8	47,8	37,1	27,3	36,3
2	41,7	31,5	31,7	28,7	9	41,7	31,1	29,6	46,6
3	39,5	24,1	24,5	23,7	10	45,0	44,6	25,2	36,2
4	42,3	32,9	44,9	38,4	11	41,4	38,3	35,1	34,5
5	48,1	42,9	34,6	28,1	12	45,0	28,0	26,1	30,4
6	37,6	21,8	37,4	33,2	13	43,4	40,6	29,3	26,6
7	42,2	39,1	35,4	32,6	14	43,7	43,7	41,9	25,4

vorliegen. Lediglich im Falle 8 besteht schon in Ruhe eine signifikante Einschränkung der arteriellen O_2-Werte, was sich zwanglos durch die Kombination von mittelgradiger Silikose, Lungenemphysem und Bronchitis erklären lassen dürfte.

Das Verhalten der blutgasanalytisch ermittelten O_2-Werte im Arbeits-steady state während Luft- bzw. O_2-Atmung untereinander, wird weiter unten gesondert besprochen.

Die Tabelle 4 zeigt die entsprechend ermittelten Werte für die Kohlensäure in Ruhe und während Arbeitsbelastungen. Eine weitere Auswertung der spirographischen und blutgasanalytischen Untersuchungsergebnisse z. B. im Hinblick auf den mit der Formel von HENDERSON-HASSELBALCH zu errechnenden CO_2-Gehalt im Vergleich zu den analytisch ermittelten Werten, aber auch die Berechnung des physiologischen Totraumes bzw. der alveolären Ventilation nach BENZINGER, ENGHOFF und ROSSIER oder anderen wurde von uns bewußt unterlassen. Als Gründe waren hierfür maßgebend, daß ganz das Problem „spirographisches O_2-Defizit/arterielle O_2-Untersättigung" zur Diskussion stehen sollte und daß nach den Erfahrungen von DE KOSTER und DENOLIN die errechneten Größen bei kurzfristigen Wiederholungsuntersuchungen erhebliche Streuungen aufwiesen.

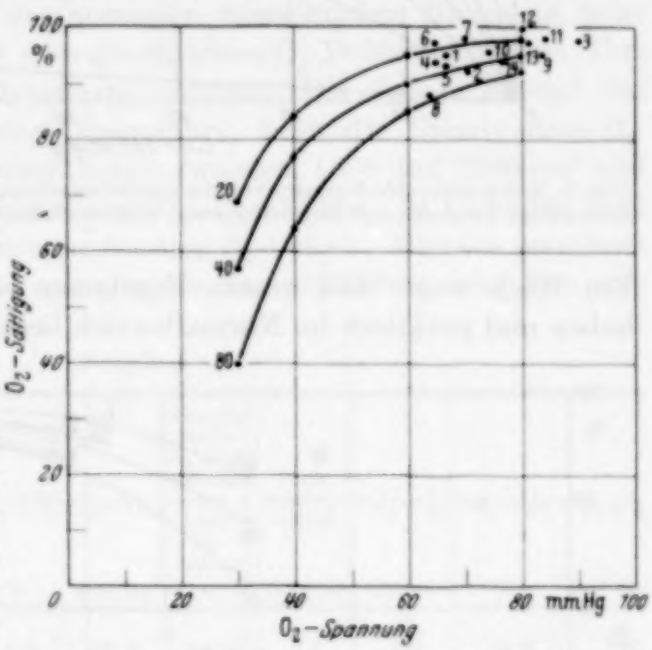

Abb. 1. O_2-Dissoziationskurven des menschlichen Blutes bei CO_2-Spannungen von 20, 40 und 80 mm Hg nach HENDERSON im Vergleich mit unseren O_2-Ruhewerten

Die Abb. 1 und 2 bringen Vergleiche der von uns gefundenen O_2- und CO_2-Werte in Ruhe mit normalen O_2-Dissoziationskurven nach HENDERSON bzw. CO_2-Bindungskurven nach VAN SLYKE und STRAUB.

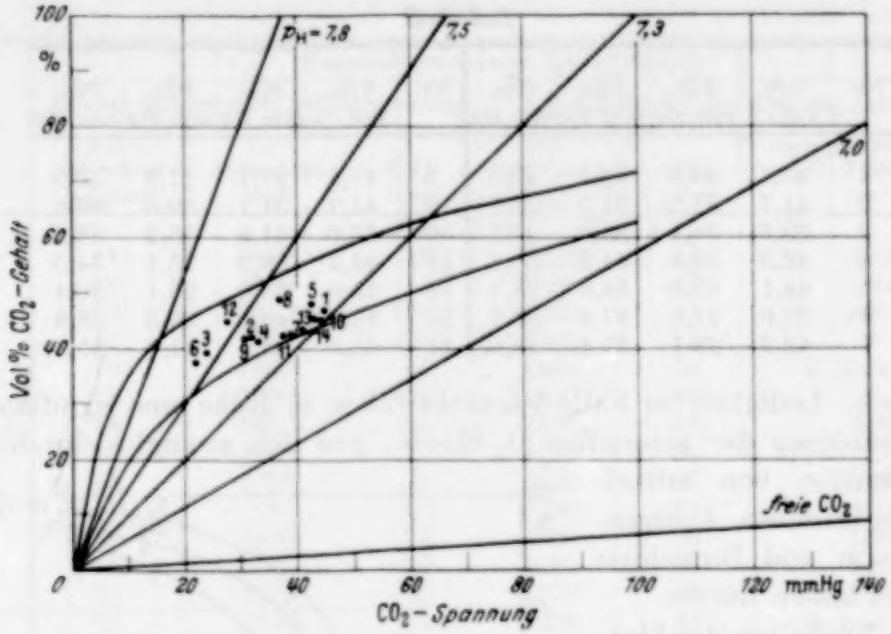

Abb. 2. Kohlensäurebindungskurven des normalen menschlichen Blutes nach van Slyke und Straub im Vergleich mit den bei unseren Untersuchungen ermittelten CO_2-Werten in Ruhe

Ein Blick zeigt, daß unsere Ergebnisse eine gute Übereinstimmung haben und praktisch im Normalbereich liegen. Hieraus kann für unsere

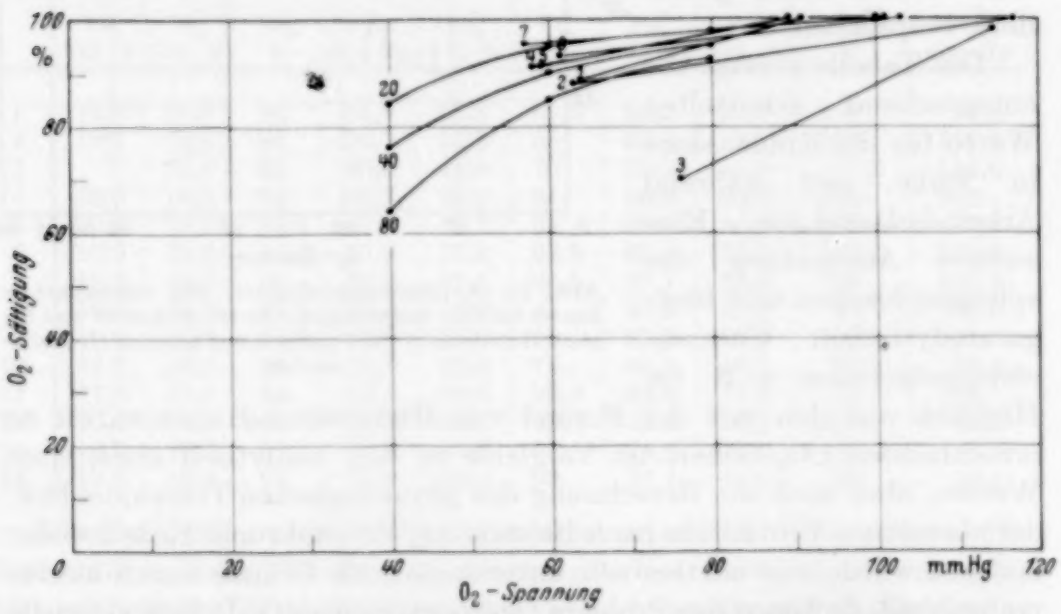

Abb. 3. O_2-Dissoziationskurven des menschlichen Blutes bei CO_2-Spannungen von 20, 40 und 80 mm Hg nach Henderson im Vergleich mit den Ergebnissen der ersten sieben Arbeitsversuche unter Luft- bzw. O_2-Atmung

Patienten geschlossen werden, daß sich wesentliche Folgerungen aus blutgasanalytischen Untersuchungen in Ruhe bei mittelschwerer Silikose nicht ziehen lassen. Es liegt keine respiratorische Ruheinsuffizienz vor.

In der Abb. 3 sind die ersten 7 unserer Arbeitsergebnisse für Sauerstoff in ihrem Verlauf während Luft- und O_2-Atmung in die O_2-Dissoziationskurven nach HENDERSON eingezeichnet. Es findet sich in allen Fällen eine signifikante Zunahme der arteriellen O_2-Sättigung und der O_2-Spannung im Verlaufe normaler Bindungskurven. Lediglich der gesunde Proband (Fall Nr. 3) macht hier eine Ausnahme, die sich aber vielleicht durch die außerordentlich große Arbeitsbelastung mit 22 mkg/sec und eine dadurch bedingte Zunahme der Säurewerte im Blut mit Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve erklären läßt.

Nach der Darstellung der absoluten Werte unserer blutgasanalytischen Untersuchungen und einem Vergleich mit O_2-Dissoziationskurven bzw. CO_2-Bindungskurven des normalen menschlichen Blutes sei jetzt eine Gegenüberstellung der spirographischen O_2-Defizite mit dem Verhalten der arteriellen Blutgaswerte gegeben. Die Tabelle 5 zeigt das Zahlenbild. Wie oben schon ausgeführt, liegt die Steady state-O_2-Aufnahme unter Luft im wesentlichen zwischen 1500 und 2000 cm³ und zwar bei einer Tretkurbelarbeit von 10—16 mkg/sec. In 12 Fällen fand sich ein kaschiertes oder spirographisches O_2-Defizit. Hieraus errechnet sich ein durchschnittliches spirographisches O_2-Defizit von 230 cm³.

Tabelle 5

Nr.	Spirographische O_2-Defizite	$V^2_{O_2}-V^1_{O_2}$	$V^2_{O_2}-V^1_{O_2}$	$P^2_{O_2}-P^1_{O_2}$	Steady state-O_2-Aufnahme bei Luftatmung	Tretkurbelarbeit	$V^x_{O_2}-V^1_{O_2}$	$V^x_{O_2}-V^1_{O_2}$	$P^x_{O_2}-P^1_{O_2}$
	cm³/min	Vol.-%	%	mm Hg	cm³	mkg/sec	Vol.-%	%	mm Hg
1	250	2,6	14,5	46,3	1850	14	1,7	9,5	0,6
2	240	2,4	12,0	53,8	1680	12	0,8	4,0	7,3
3	850	5,0	27,5	38,5	2650	22	5,1	28,0	14,8
4	Ø	1,9	9,0	42,0	1700	10	0,6	3,0	7,7
5	Ø (kasch.)	1,8	9,0	31,0	1660	10	0,5	2,5	8,5
6	Ø	1,5	7,5	41,4	1800	13	0,4	2,0	4,1
7	140	0,9	4,5	43,7	1980	14	0,5	2,5	13,4
8	110 + (kasch.)	2,9	16,0	46,5	1900	14	1,2	6,5	6,2
9	320	1,6	9,0	17,5	1700	15	0,6	3,5	—0,5
10	440	3,1	18,0	10,6	890	11	3,6	21,0	14,9
11	160	1,6	8,5	46,2	2440	16	1,4	7,5	19,6
12	390	2,7	16,5	33,2	1630	15	2,7	16,5	27,4
13	220	1,3	7,5	31,8	1550	15	1,0	6	6,7
14	Ø (kasch.)	0,6	3	16,4	1230	15	0,2	1	—0,5
Im Mittel:	230		11,6	35,6				8,1	9,4

Was zeigen im Vergleich hierzu die arteriellen Blutgaswerte? Im Arbeits-Steady state unter Luftatmung findet sich gegenüber den normalen Ruhewerten ($V^x_{O_2} - V^1_{O_2}$ bzw. $P^x_{O_2} - P^1_{O_2}$) ein mehr oder weniger starker Abfall der arteriellen O_2-Sättigung (28 bis 1%, im Mittel

um 8,1%). Auch die arterielle O_2-Spannung sinkt ab (27,4 bis 0,5 mm Hg, im Mittel um 9,4 mm Hg).

Nach Umschaltung von Luft- auf Sauerstoffatmung fiel uns bei erneuter Abnahme der arteriellen Blutprobe in einigen Fällen schon rein visuell das bedeutend hellere Rot des O_2-aufgesättigten Blutes auf. Blutgasanalytisch zeigte sich eine Aufsättigung des O_2-Gehaltes

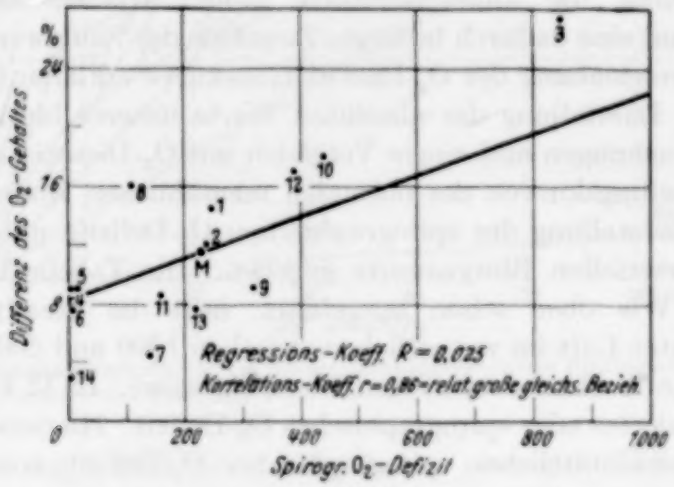

Abb. 4

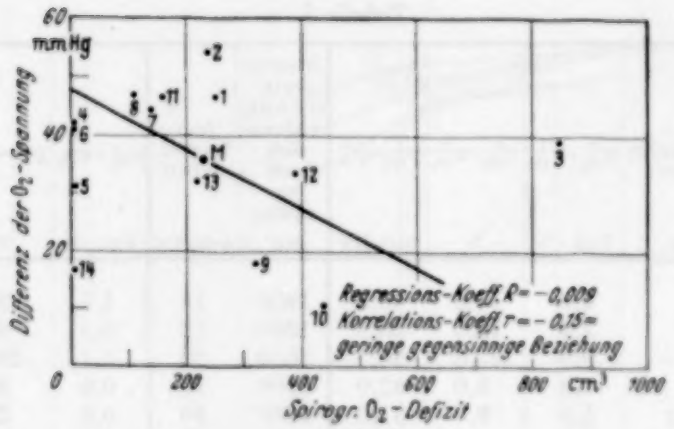

Abb. 5

($V^2_{O_2} - V^1_{O_2}$) zwischen 3 und 27,5%, im Mittel um 11,6% und eine Erhöhung der O_2-Spannung ($P^2_{O_2} - P^1_{O_2}$) zwischen 10,6 und 53,8 mm Hg, im Mittel um 35,6 mm Hg. Die Abb. 4 und 5 bringen graphische Darstellungen der Größe des spirographischen O_2-Defizites im Vergleich zu der O_2-Aufsättigung des arteriellen Blutes bzw. zu der Erhöhung der O_2-Spannung nach Umschaltung von Luft- auf O_2-Atmung im Arbeits-Steady state. Wir haben zur Ermittlung der Beziehungen zwischen diesen Größen den Korrelationskoeffizienten und den Regressionskoeffizienten berechnet. Ersterer dient zur Messung der Stärke eines geradlinigen Zusammenhangs zwischen zwei Veränderlichen, letzterer ergibt die gerade Linie, die sich den Beobachtungs-

punkten am besten anpaßt. Aus der Abb. 4 kann entnommen werden, daß mit zunehmendem spirographischen Sauerstoffdefizit auch die Differenz des O_2-Gehaltes (in Sättigungsprozent) im arteriellen Blut größer wird. Der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}86$ weist auf eine relativ große gleichsinnige Beziehung hin. Die Abb. 5 zeigt, daß der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}15$ beträgt und nur eine ganz geringe, zufällige gegensinnige Beziehung zwischen spirographischem O_2-Defizit und der

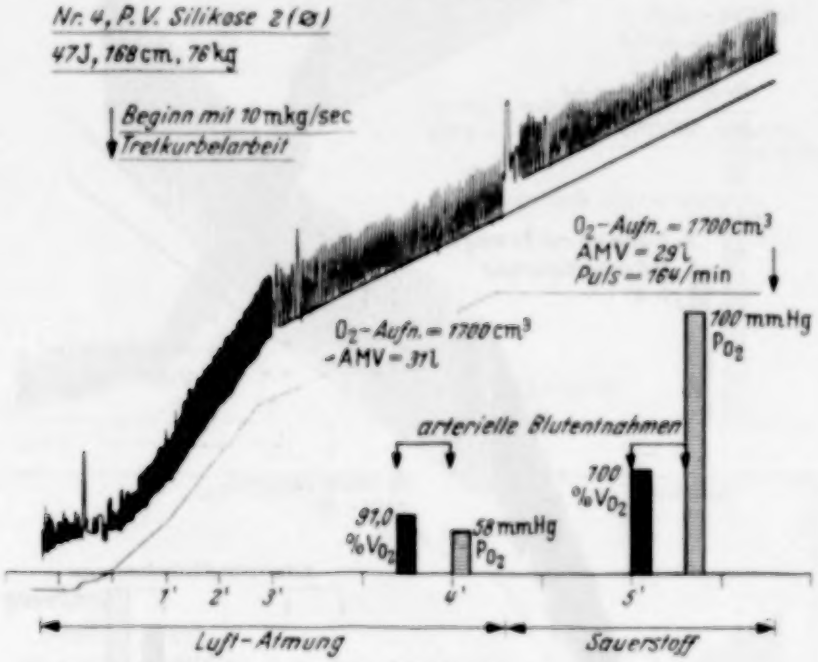

Abb. 6

Differenz der O_2-Spannungen im arteriellen Blut besteht. Dieses Resultat läßt statistisch betrachtet keine weiteren Schlußfolgerungen zu.

Unsere Ergebnisse lassen sich somit wie folgt ordnen und zusammenfassen:

1. Bei Gesunden und bei Bergleuten mit leichter Silikose findet sich auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen in mittelschweren Belastungsstufen kein spirographisches O_2-Defizit. Auch ein Teil der Probanden mit einer mittelgradigen Silikose zeigt dieses Kriterium nicht. Diese Tatsache schließt aber nicht aus, daß geringe bis mäßige arterielle O_2-Untersättigungen während der Arbeitsbelastung auftreten, welche nach Umschaltung auf Sauerstoff-Atmung aufgefüllt werden. Diese Aufsättigung kann — wie die obigen Untersuchungen zeigen — bis zu 7,8 und 9 Sättigungsprozent betragen. Die Abb. 6 demonstriert einen solchen Fall bei einem Patienten mit einer Silikose II. Der Abfall des arteriellen O_2-Gehaltes während Arbeit gegenüber dem Ruhewert beträgt 4 Sättigungsprozent, der Anstieg nach Umschaltung auf Sauerstoffatmung 9 Sättigungsprozent. Hierdurch werden arbeits- und sportmedizinische Beobachtungen bestätigt, daß geringe bis mäßige

arterielle O_2-Untersättigungen in mittelschweren Belastungsstufen eine physiologische Tatsache sein können.

2. Bei schwerer Arbeitsbelastung können auch *gesunde Personen* ein spirographisches Sauerstoffdefizit aufweisen. Diese Tatsache setzt aber dann eine größere arterielle O_2-Untersättigung voraus. Die Abb. 7 demonstriert ein solches Ergebnis von einem 32 Jahre alten, an Lungen

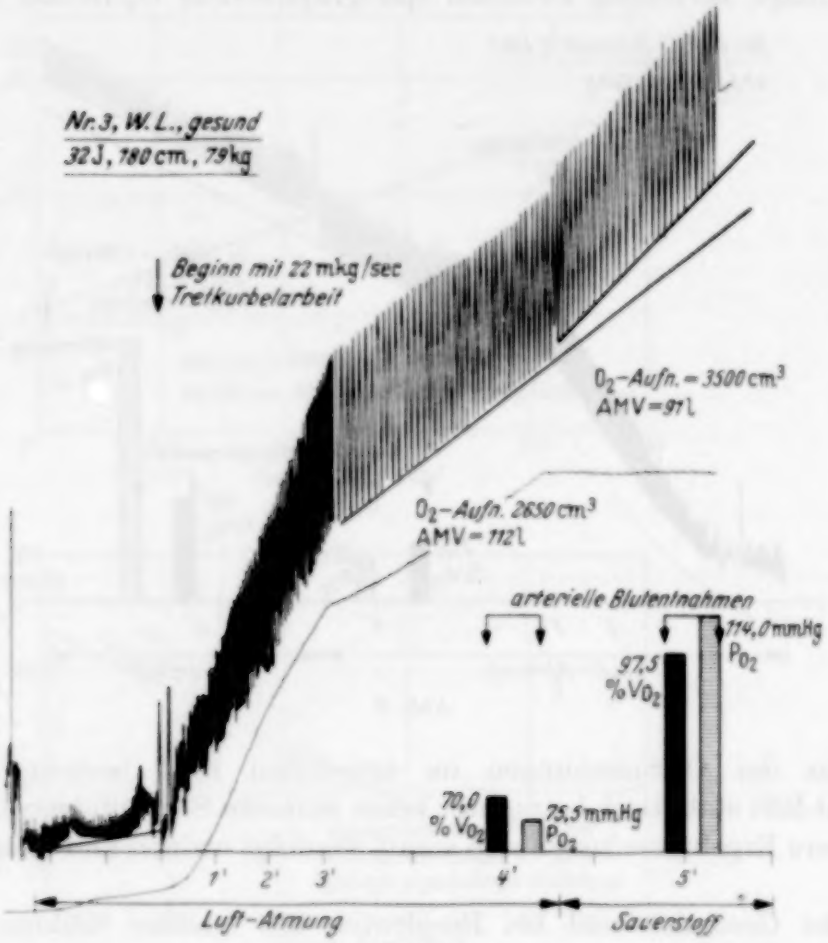

Abb. 7

und Herz gesunden kräftigen Mann bei einer schweren Arbeitsbelastung mit 22 mkg/sec. Das spirographische Sauerstoffdefizit beträgt bei mehrfach wiederholten Bestimmungen um 850 cm³, die arterielle O_2-Aufsättigung 27,5 Sättigungsprozent.

3. Ein Teil unserer Patienten mit einer mittelgradigen Silikose, insbesondere wenn sie mit einem Lungenemphysem oder einer Bronchitis kombiniert ist, zeigt schon in mittelschweren Belastungsstufen signifikante spirographische Sauerstoffdefizite. Dabei fand sich in jedem Falle während Arbeit und Luft-Atmung zunächst eine größere arterielle O_2-Untersättigung im Vergleich zu den vorher ermittelten Ruhewerten und nach Umschaltung auf Sauerstoff eine Aufsättigung von 8,9 und

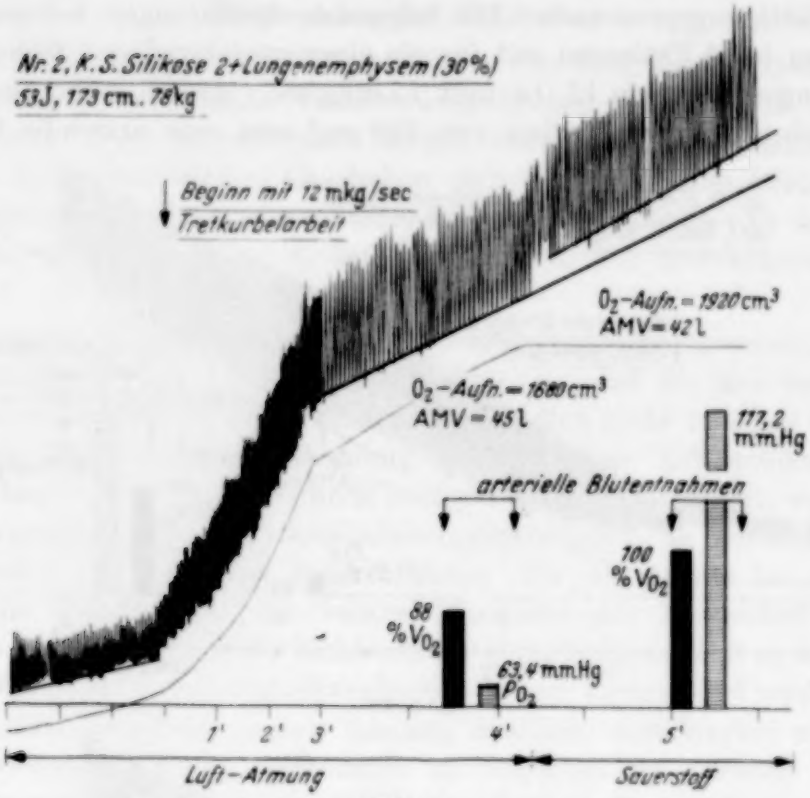
Nr. 2, K. S. Silikose 2+Lungenemphysem (30%)
53J, 173 cm, 78kg
Beginn mit 12 mkg/sec
Tretkurbelarbeit
O_2-Aufn. = 1920 cm³
AMV = 42 l
O_2-Aufn. = 1680 cm³
AMV = 45 l
177,2 mm Hg
arterielle Blutentnahmen
100 % V_{O_2}
88 % V_{O_2}
63,4 mm Hg P_{O_2}
1' 2' 3' 4' 5'
Luft-Atmung
Sauerstoff

Abb. 8

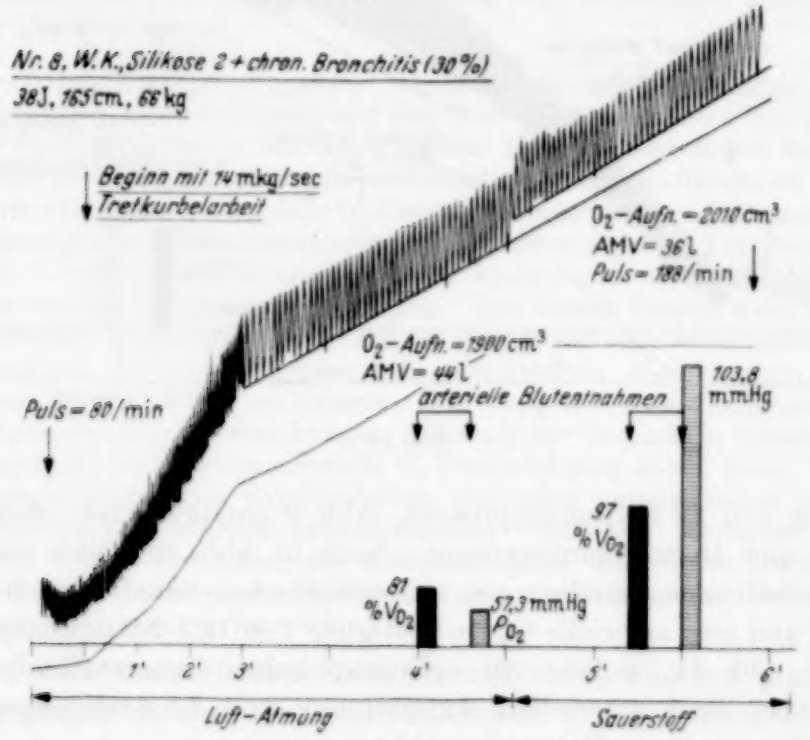
Nr. 8, W. K., Silikose 2+chron. Bronchitis (30%)
38J, 165 cm, 68 kg
Beginn mit 14 mkg/sec
Tretkurbelarbeit
O_2-Aufn. = 2010 cm³
AMV = 36 l
Puls = 188/min
O_2-Aufn. = 1900 cm³
AMV = 44 l
arterielle Blutentnahmen
103,8 mm Hg
Puls = 80/min
97 % V_{O_2}
81 % V_{O_2}
57,3 mm Hg P_{O_2}
1' 2' 3' 4' 5' 6'
Luft-Atmung
Sauerstoff

Abb. 9

mehr Sättigungsprozenten. Die folgenden Abbildungen belegen diese Aussagen bei 4 Patienten mit jeweils einer mittelgradigen Silikose und Belastungsstufen von 12, 14 und 15 mkg/sec. Abb. 8 zeigt ein spirographisches Sauerstoffdefizit von 240 cm³ und eine arterielle O_2-Auf-

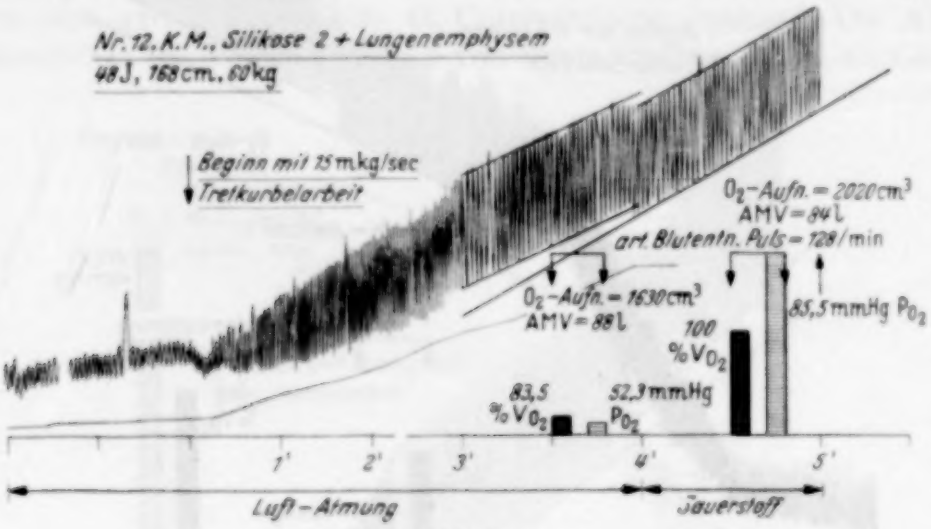

Abb. 10

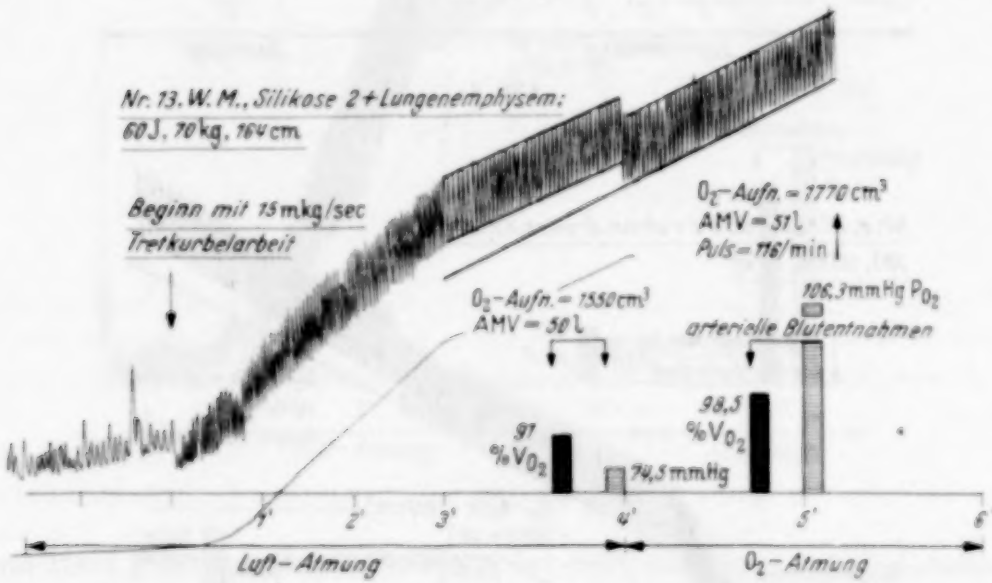

Abb. 11

sättigung von 12 Sättigungsprozent, Abb. 9 entsprechende Werte von 110 cm³ und 16 Sättigungsprozent. Auch in Abb. 10 finden sich ähnliche Verhältnisse, nämlich ein spirographisches Sauerstoffdefizit von 390 cm³ und eine arterielle O_2-Aufsättigung von 16,5 Sättigungsprozent. Mit der Abb. 11, welche ein spirographisches Sauerstoffdefizit von 220 cm³ bei einer arteriellen Aufsättigung von 7,5 Sättigungsprozent wiedergibt, sei dieser Beleg abgeschlossen.

Besprechung der Ergebnisse

Alle Lungenfunktionsprüfungen haben das Ziel, die respiratorische Insuffizienz aus pulmonaler Ursache aufzudecken und in ihrem Ausmaß zu erfassen. Pathophysiologisch stellen aber die Funktionseinschränkungen kein einheitliches Geschehen dar. Grundsätzlich können wir unterscheiden zwischen einer Störung a) der Ventilation; b) der Gasmischung in den Lungen; c) der Diffusion; d) der Durchblutung der Lungen.

Weiterhin ist allgemein bekannt — und unsere blutgasanalytischen Ruheuntersuchungen bestätigen dies wieder —, daß die hier besonders interessierende mittelgradige Silikose gewöhnlich nicht zu einer respiratorischen Ruheinsuffizienz, sondern nur zu einer Arbeitsinsuffizienz führen kann. Aus diesem Grunde bestand die Notwendigkeit, mit Hilfe der Ergospirographie Arbeitsbelastungsprüfungen in verschiedenen Wattstufen routinemäßig durchzuführen. Da die Lunge im wesentlichen die Aufgabe hat, das venöse Mischblut mit Sauerstoff aufzusättigen und die anfallende Kohlensäure abzurauchen, muß es bei einer Arbeitsinsuffizienz zu Gasstoffwechselstörungen kommen. Verschiedene physikalisch-chemische Daten machen deutlich, daß hierbei zunächst eine Störung des Sauerstoffbedarfs zu erwarten ist. Daher können entweder ergospirographisch mit Hilfe des Sauerstoffversuchs die respiratorisch aufgelaufenen O_2-Schulden des Gesamtorganismus geprüft oder blutgasanalytisch die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes kontrolliert werden.

Die ergospirographisch ermittelte Sauerstoffaufnahme ist abhängig von der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz und dem Herzminutenvolumen. Eine geringere arterielle O_2-Untersättigung mit einem großen Herzminutenvolumen kann z. B. ein signifikantes spirographisches Sauerstoffdefizit bedingen. Heute ist aber bekannt, daß schon mäßige arterielle O_2-Untersättigungen zu Kreislaufumstellungen wie Steigerungen des Herzminutenvolumens (Literatur siehe bei Lechtenbörger, Venrath, Valentin und Mitarbeitern) und Änderungen des Stoffwechsels und damit der venösen O_2-Ausschöpfung führen. Aus diesem Grunde kann zwar aus einer arteriellen O_2-Untersättigung rein qualitativ auf eine Einschränkung der Lungenfunktion geschlossen werden, die quantitativen Auswirkungen für den Organismus sind aber nicht zu erfassen. Wir wissen aus sportmedizinischen und arbeitsphysiologischen Untersuchungen, daß auch der Gesunde in mittelschweren Belastungsstufen eine geringe arterielle O_2-Untersättigung haben kann. Wo liegt die Grenze zwischen noch physiologischen und schon pathologischen arteriellen O_2-Untersättigungen während Arbeitsbelastung? Bestehen überhaupt Möglichkeiten und welche sind diese, das kompensatorisch vergrößerte Herzminutenvolumen und die Änderung des Stoffwechselumsatzes zu erfassen? Bisher konnte diese Frage nicht beantwortet werden.

Aus diesen theoretischen Gründen und vielen anderen praktischen Erwägungen ist in den letzten 15 Jahren in zunehmendem Maße zur funktionellen Leistungsdiagnose bei der Silikose, d. h. zur Erfassung

einer respiratorischen Arbeitsinsuffizienz aus primärer pulmonaler Ursache, die Ergospirographie unter Einschluß des Sauerstoffversuchs herangezogen worden. Dieses Verfahren ermöglicht zunächst die exakte Bestimmung aller Lungenvolumina. Als weiteres wesentliches, pulmonal verursachtes Kriterium der Leistungseinschränkung wurde die Aufdeckung eines *spirographischen Sauerstoffdefizites* in mittelschweren oder sogar leichten Belastungsstufen herausgestellt. Neben zahlreichen Bestätigungen dieses Phänomens sind verschiedentlich auch Einwände erhoben worden. Dies veranlaßte uns, die oben aufgeführte Fragestellung erneut zu überprüfen. Nach unseren jetzt gewonnenen Ergebnissen möchten wir uns, wie folgt, hierzu äußern:

Das spirographische Sauerstoffdefizit gibt uns quantitativ über den Sauerstoffmangel des Organismus und in einem gewissen Umfange qualitativ über eine größere O_2-Untersättigung des arteriellen Blutes Auskunft. Es ist ein Summen-, die arterielle O_2-Untersättigung ein Differenzwert. Beide Werte weisen von einer bestimmten Größenordnung ab auf die eingeschränkte Funktion der Lungen mit ihren Folgen für den Gasstoffwechsel hin. Die sichere Aussage eines respiratorisch bedingten Sauerstoffmangels während mittelschwerer Arbeitsbelastung ist für die Klinik der Silikose bei Ausschluß anderer Ursachen ein Frühzeichen einer pulmonal bedingten Arbeitsinsuffizienz.

Wenn auch in den einzelnen Kliniken bei der Wahl der Methoden zur Beurteilung der pulmonalen Leistungsbreite verschiedene Wege begangen werden, so hat sich unseres Erachtens für die Lungenfunktionsdiagnostik in der Routinepraxis immer wieder gezeigt, daß ein diagnostisches Verfahren nur dann klinisch tragbar ist und sich auf die Dauer für größere Untersuchungsreihen durchsetzt, wenn es für den Patienten wenig strapazierend ist und wenn es ein gewisses Maß an Aufwand von Personal, Zeit und Apparaten nicht überschreitet. Die Ergospirographie setzt eine größere Apparatur voraus, die Blutgasanalyse außerdem einen höheren Zeitaufwand bei diffiziler Technik. Außerdem erfordern die blutgasanalytischen Methoden bei jeder Untersuchung, eventuell in verschiedenen Belastungsstufen, eine arterielle Punktion. Beide Verfahren ergänzen sich in ihren Aussagen über das gleiche Kriterium, nämlich die Früherfassung einer nicht mehr ausreichenden Lungenfunktion in einer mittelschweren Belastungsstufe mit ihren Gasstoffwechselfolgen für das arterielle Blut und den Gesamtorganismus. Aus unseren simultanen ergospirographischen und blutgasanalytischen Untersuchungen hat sich in Übereinstimmung mit den klinischen Befunden ergeben, daß beide Verfahren durchweg eine zuverlässige Aussage hinsichtlich der respiratorischen Arbeitsinsuffizienz ermöglichen.

Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der klinischen Beurteilung und Begutachtung der Staublungenerkrankungen und ihrer Folgeerscheinungen stehen einmal eine sorgfältige Röntgenuntersuchung und zum anderen die eingehende Funktionsdiagnostik. Als Leistungsprüfung hat sich neben anderen Verfahren die Ergospirographie allgemein eingebürgert und bewährt. Besonderes Interesse hat in diesem Zusammenhang die Frage gefunden, ob eine Relation zwischen einem spirographischen Sauerstoffdefizit und einer arteriellen O_2-Untersättigung besteht.

Auf Grund simultaner spirographischer und blutgasanalytischer Untersuchungen unter Arbeitsbelastung bei 17 Probanden, zum überwiegenden Teil mit einer mittelgradigen Silikose, ergab sich, daß ein spirographisches Sauerstoffdefizit eine arterielle O_2-Untersättigung zur Voraussetzung hat. Einzelfälle werden mit Originalkurven belegt und die Vorzüge beider Verfahren diskutiert.

Literatur

Björk, V. A., and H. J. Hilty: Microvolometric determination of carbon dioxide and oxigen tensions in arterial blood. The accuracy of a modification of the Riley-Proemmel-Franke-method. J. Appl. Physiol. **6**, 800 (1954). — Björk, V. A., P. A. Michas and L. G. Uggla: The arterial oxygen tension in rest and during effort as a test of pulmonary function. J. Thorac. Surg. **25**, 558 (1953). — Coster, A. de, et H. Denolin: Modifications respiratoires consécutives à l'inhalation d'oxygène pur chez les sujets normaux et les emphysémateux. Rev. franç. études chim. biol. **2**, 129 (1957). — Jansen, K., H. W. Knipping u. K. Stromberger: Klinische Untersuchungen über Atmung und Blutgase. Beitr. Klin. Tbk. **80**, 304 (1932). — Koech, W.: Über aktuelle Probleme der Staublungenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der modernen Funktionsdiagnostik. Medizinische **1956**, Nr 42 u. 43. — Peters, J. P., and D. D. van Slyke: Quantitative clinical chemistry. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1932. — Riley, R. L., D. D. Proemmel and E. R. Franke: A direct method for determination of oxygen and carbon dioxide tensions in blood. J. of Biol. Chem. **161**, 621 (1945). — Valentin, H., u. H. Venrath: Zur Klinik und Beurteilung der Silikose. Münch. med. Wschr. **1954**, 404. — Wiesinger, K.: Patho-physiologische Differenzierung durch den Sauerstoffversuch. Helvet. med. Acta **14**, 407 (1947). — Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus, H. Hoffmann u. H. Venrath: Bewirkt die Staubinhalation bei Bergarbeitern eine akute respiratorische Insuffizienz? Arch. Gewerbepath. **14**, 37 (1955). — Worth, G., H. Valentin, L. Gasthaus u. E. Schiller: Hat die Inhalation von Feinstäuben einen unmittelbaren Einfluß auf die Atmung und den Gasstoffwechsel? Arch. Gewerbepath. **14**, 428 (1956). — Worth, G., H. Valentin, H. Venrath, L. Gasthaus u. H. Hoffmann: Weitere klinische und spirographische Untersuchungen bei Bergleuten vor, während und nach der Untertagearbeit. Arch. Gewerbepath. **14**, 269 (1956).

Priv.-Doz. Dr. H. Valentin, Köln a. Rhein, Med. Univ.-Klinik
Priv.-Doz. Dr. G. Worth, Moers a. Rhein, Krankenhaus Bethanien

Berichtigung zur Arbeit:

K. Kellermann, Aachen, G. Lehmann und H. Starlinger, Dortmund

Untersuchungen über die Schädlichkeit des Schweißrauches kalkbasischer Elektroden

Dieses Archiv Bd. 14, S. 558—578 (1956)

Im Zusammenhang mit der oben zitierten Arbeit wurde der Staub, dem die Tiere ausgesetzt waren, auf die interessierenden chemischen Bestandteile untersucht. Das Ergebnis stimmte, abgesehen von den Fluor-Analysen, mit den Angaben in der Literatur überein. Als Fluor-Gehalt fanden wir jedoch bei den von uns untersuchten Staubproben nur um 6%, während andere Autoren (Forssman u. a. sowie auch Richter) den Fluor-Gehalt mit etwa 20% bei kalkbasischen Elektroden angeben.

Wir hatten bei unseren Untersuchungen die Fluor-Analysen mit einer Methode durchgeführt, die sich für Erdproben bewährt hat und bei uns mit Natrium-Fluorid als Testsubstanz richtige Analysenergebnisse lieferte. Das Fluor wird hierbei mit wasserfreier Schwefelsäure im Kohlendioxydstrom destilliert und mit Zirkonpurpurinlösung colorimetrisch bestimmt. Inzwischen haben wir die Fluor-Analysen in den damals erhaltenen Staubproben mit der Methode von S. Gericke und B. Kurmies erneut durchgeführt. Diese Methode beruht auf der Destillation mit Perchlorsäure als Kieselfluorwasserstoffsäure und der Titration mit Thoriumnitrat. Wir finden mit dieser Methode einen Gehalt von 19,9%, der den Angaben von F. Richter entspricht.

Die Korrekturen der Fluor-Analysen betreffen die Angaben des Fluorgehaltes in den Organen nicht.

Die Schlußfolgerungen der Arbeit ändern sich in bezug auf den Tierversuch nicht. Selbst bei der sicher zu hohen Annahme, daß die in die Käfige gelangte Fluor-Menge restlos von den Tieren aufgenommen wurde, wird damit noch nicht 1 mg je Tag und Tier erreicht. Nach den bisher vorliegenden Angaben beginnt das Allgemeinbefinden der Ratten bei einer täglichen Zufuhr von 18—20 mg Fluor/kg zu leiden (zitiert nach Roholm).

Literatur

Forssman, S., E. Trhysin und G. Gerhardson: Untersuchungen von Rauch und Gasen beim Bogenschweißen im Hinblick auf ihre Gesundheitsgefahren. [Schwedisch.] Svetsen, Organ für Svetstekniska Föreningen **8**, Nr. 4, 71—77 (1949). — Gericke, S., u. B. Kurmies: Die Bestimmung kleiner Fluor-Mengen in verschiedenen Substanzen. Z. analyt. Chem. **132**, 335—345 (1951). — Richter, E.: Die Zusammensetzung der Schweißrauche von kalkbasischen Elektroden. Schweißtechnik **5**, 356—360 (1955). — Roholm, K.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk Bd. 7, S. 36. 1938.

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf dic letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfapgreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den Periodica Medica), Band-, Seiten- und Jahreszahl (Wochenschriften nur Jahres- und Seitenzahl). Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereit zu halten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Lehrbuch der Pharmakologie

im Rahmen einer allgemeinen Krankheitslehre. Für praktische Ärzte und Studierende. Von Dr. med. **Fritz Eichholtz,** Professor der Pharmakologie, Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg. Neunte, verbesserte Auflage. Mit 135 Abbildungen. X, 605 Seiten Gr.-8°. 1957. Ganzleinen DM 48.—

Aus den Besprechungen der achten Auflage: ... Wie immer ist der angenehme, flüssige Stil hervorzuheben, der dem Studenten die Arbeit erleichtert. Das Buch geht bei der Pharmakologie als Grundlagenwissenschaft nicht allzu weit ins Einzelne und verliert nie seine Aufgabe aus den Augen, dem jungen Arzt Hinweise für die praktische Anwendung der Heilmittel zu ermöglichen ... Es ist von Bedeutung, daß in allgemeinen Kapiteln gewisse pathologische Gegebenheiten und ihre Entstehungsursachen so diskutiert werden, daß im Anschluß daran die medikamentösen Eingriffe leichter verständlich werden. Im großen und ganzen muß man sagen, daß durch die rastlose Tätigkeit des Autors das ganze Werk von Mal zu Mal an Inhalt und Klarheit gewinnt und daß es dem Studenten und dem praktischen Arzt sehr empfohlen werden kann.

„Wiener Klinische Wochenschrift"

... Die Abfassung des Buches ist sehr originell, die Darstellung sehr klar, und man findet im Eichholtzschen Lehrbuch alles, was ein Pharmakologe und ganz besonders der Praktiker benötigt. Das Buch kann sehr gut Studenten empfohlen werden und erst recht dem Praktiker.... „Therapeutische Umschau"

Spiegel der Arznei

Ursprung, Geschichte und Idee der Heilmittelkunde. Von **Hans Haas,** Professor der Pharmakologie, Leiter des pharmakologischen Laboratoriums der Knoll-A.G, Ludwigshafen a. Rh. VIII, 256 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 19.80

Aus den Besprechungen: In dem vorliegenden Buch wird die geschichtliche Entwicklung der Arzneimittel ausführlich dargestellt. Da in vielen Lehrbüchern der Ursprung der Arzneimittel meist nur am Rande erwähnt wird, ist dieser Arzneispiegel für alle an historischen Fragen Interessierten ein wichtiges Ergänzungswerk. Gleichzeitig mit dem Wandel des Krankheitsbegriffes haben ja auch viele Arzneimittel im Laufe der Zeit ein wechselvolles Schicksal erfahren, wobei häufig Krankheitslehre und Pharmakotherapie innig miteinander zusammenhängen. Der Verfasser, ein hervorragender Kenner der Medizingeschichte, hat ein ungeheures Material gesammelt und so dargestellt, daß diese Monographie der Arzneimittelgeschichte von jedem mit Genuß gelesen werden wird. Das Buch sollte in keiner Fachbibliothek fehlen. „Deutsche Apotheker-Zeitung"

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany